

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N^o 100

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

MAURICE DUVOIR

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

ÉTUDE

SUR LA

VARIOLO-VACCINE

Président : M. THOINOT, Professeur

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° 100

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

MAURICE DUVOIR

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

ÉTUDE

SUR LA

VARIOLO-VACCINE



Président : M. THOINOT, Professeur

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1910

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M.	LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.	
Anatomie.....		NICOLAS.
Physiologie.....		CH. RICHEL.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		ACHARD.
Pathologie médicale.....		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....		WIDAL.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE.
Histologie.....		MARIE (Pierre).
Opérations et appareils.....		PRENANT.
Pharmacologie et Matière médicale.....		HARTMANN.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		MARFAN.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale.....		CHAUFFARD
		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale.....		DEBOVE.
		LANDOUZY.
		GILBERT.
Clinique des maladies des enfants.....		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..		BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses.....		N ..
		QUENU.
Clinique chirurgicale.....		RECLUS.
		SEGOND.
		DELBET (Pierre).
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires.....		ALBARRAN.
		PINARD.
Clinique d'accouchements.....		BAR.
		RIEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....		ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	DESGREZ.	LENORMANT.	RATHERY.
BERNARD (Léon).	DUVAL (Pierre).	LERI.	REITTERER.
BRANCA.	GOUGEROT.	LOEPER.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BROCA (André).	GUENIOT.	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRUMPT.	GUILLAIN	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CAMUS.	JEANNIN.	MULON.	SICARD.
CARNOT.	JOUSSET.	NICLOUX.	TERRIEN (F.).
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel).	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CHEVASSU.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	OMBREDANNE.	
COUVELAIRE.	LECENE.	PROUST.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur THOINOT

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'hôpital Laënnec.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-J. TEISSIER

Médecin de l'hôpital Claude Bernard.

A M. LE MÉDECIN INSPECTEUR KELSCH

Membre de l'Académie de médecine

Directeur de l'Institut supérieur de vaccine à l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

- MM. le Professeur DUPLAY }
le Professeur agrégé LEGUEU } 1901.
le Docteur DARIER, 1903.
le Docteur BARTH, 1903-1904.
le Professeur CHAUFFARD, 1904-1905.
le Professeur GILBERT, 1903-1906.
MM. les Professeurs agrégés CARNOT, LAIGNEL-LAVASTINE et SICARD
MM. les Docteurs LEREBoullet, LESNÉ, RAMOND.

Internat.

- MM. le Professeur agrégé LEPAGE }
le Docteur LESAGE } 1906-1907.
le Professeur agrégé TEISSIER, 1907-1908.
le Professeur agrégé LEGRY }
le Professeur agrégé TEISSIER } 1908-1909.
le Professeur THOINOT, 1909-1910.
MM. les Docteurs BOUFFE DE SAINT-BLAISE, DECLoux, GARNIER
GRIFFON, RIBIERRE.

M. le Docteur MILIAN.
M. le Professeur agrégé A. SCHWARTZ.

A MM. les Docteurs PINOT (*in memoriam*) et DOMINICI.

A MES COLLABORATEURS ET AMIS

- MM. les Docteurs L. CAMUS et TANON.

INTRODUCTION

Lorsque Jenner établit sur une base scientifique les propriétés immunisantes de la vaccine vis-à-vis de la variole, il posa, de ce fait, le problème toujours controversé des rapports qui unissent ces deux maladies.

Parmi les auteurs qui se sont occupés de cette question, il en est qui ont basé leur conviction sur les analogies cliniques de la variole et de la vaccine. Elles sont si nettes qu'à ce point de vue l'assimilation des deux maladies est, en quelque sorte, naturelle. A peu de chose près même symptomatologie, surtout si à la vaccine on compare la variole inoculée; mêmes lésions anatomiques; mêmes caractères évolutifs. Il n'est pas jusqu'au moteur pathogène qui ne soit peut-être le même pour ceux qui considèrent que le corps de Guarnieri est ou contient la cause de la maladie.

Cependant les connaissances que l'on doit à Pasteur et à Chauveau sur l'atténuation et la transformation des virus enseignent qu'un virus atténué peut toujours reprendre sa virulence première spontanément ou artificiellement. Or, depuis Jenner, la vaccine a traversé des milliers de générations sans manifester un retour vers la variole. Il semble donc que, si la vaccine dérive de la variole, ce ne peut être que par une transformation

radicale. Dans ces conditions la réalisation d'une souche variolo-vaccinale, par quelque procédé que ce soit, aurait une portée théorique que ni le céderait en rien à son importance pratique. La variolo-vaccine, en constituant une maladie nouvelle, serait une première étape vers le transformisme d'une espèce.

Or, à l'Etranger, la croyance est absolue dans le pouvoir de la variole d'engendrer éventuellement la vaccine. « En Allemagne, l'unicité est enseignée dans les chaires universitaires, développée dans les traités classiques écrite dans la loi qui autorise les producteurs de pulpe vaccinale à renouveler leur semence avec la variolo-vaccine. Et cette variolo-vaccine est considérée par tous les Directeurs d'Instituts vaccinogènes comme supérieure à la vaccine animale.

« Lorsque se réunit le Congrès vaccinal de Hambourg, en 1908, où les discussions sur la variolo-vaccine tiennent la place la plus importante, où M. Stumpf et d'autres savants racontent leurs succès, on ne met plus en doute la réalité du fait, on se propose simplement d'étudier le meilleur procédé pour réaliser la transformation variolo-vaccinale. On émet l'idée d'attribuer aux instituts vaccinaux des frontières de l'Empire, où la variole ne s'éteint jamais, la mission de faire de la variolo-vaccine et de distribuer celle-ci aux Etablissements de l'intérieur »¹.

C'était la consécration définitive d'expériences qui, depuis plus demi-siècle, avaient échoué en France.

¹ Ce texte, comme d'ailleurs celui qui, dans le cours de ce travail, se trouve placé entre guillemets, sans désignation de nom d'auteur, est emprunté à nos travaux précédents dont l'indication bibliographique est donnée plus loin.

Elles méritaient d'être reprises. C'est dans ce but que l'hôpital Claude-Bernard, hôpital des varioleux, et l'Institut vaccinal d'études de l'Académie de médecine de Paris, ont uni leurs efforts dans un plan commun de recherches. Nous remercions nos maîtres, MM. P.-J. Teissier et Kelsch, d'avoir bien voulu nous associer à leurs travaux.

ETUDE HISTORIQUE

Le nombre des travaux qui traitent de la transformation variolo-vaccinale est tel qu'il convient de désirer, moins les analyser tous, que de faire un choix parmi eux. Cette étude historique a d'ailleurs été faite, jusqu'en 1892, avec une exactitude et une impartialité qui défient toute critique, par MM. Juhel-Renoy et Dupuy (27)¹ ; aussi suffit-il, pour cette première période, de rappeler, dans chaque expérience, les éléments nécessaires à la discussion, en conseillant, pour plus de détails, de se reporter à cet exposé. Par contre, en l'absence de toute étude d'ensemble depuis 1892, il convient, pour cette seconde période, de chercher à faire ce que MM. Juhel-Renoy et Dupuy ont réalisé pour la première.

Les premiers faits de transformation variolo-vaccinale furent observés ou réalisés dans des conditions trop différentes de celles que l'on recherche actuellement pour que l'on doive longtemps s'y arrêter. Il suffit de rappeler que Jenner lui-même, s'il ne tenta pas d'inoculer la variole aux bovidés, chercha à leur transmettre la maladie pustuleuse du cheval. Puis vinrent en 1801 et

¹ Les numéros entre parenthèses renvoient à l'index bibliographique placé à la fin de ce travail.

en 1802 Viborg (de Copenhague), qui aurait transmis la variole à diverses espèces animales, et Gérard (de Charlestown) qui aurait vu une vache contracter au contact d'un varioleux une éruption vaccinale caractéristique. Il faut citer les noms de Woodville, de Turner et de Hunter ; celui de Gassner (de Salzbourg), qui, en 1807, aurait, par la variolisation, obtenu sur plusieurs bovidés, des souches vaccinales. Numann (d'Utrecht) et von Billing (de Stockholm) en 1825, Parola (de Bologne) en 1826, Mac Phail, en 1828, auraient réussi des expériences analogues. Sonderland, en 1830, aurait obtenu des pustules vaccinales en enveloppant des animaux dans la literie d'un varioleux. Ce sont enfin les travaux, plutôt critiques qu'expérimentaux, de John Baron (1) en Angleterre, et de Dupuy (26) en France.

En 1836 commence, avec les travaux de Thiele, suivis bientôt de ceux de Reiter et de Ceely, une ère nouvelle dans l'histoire de la transformation variolo-vaccinale.

Thiele (56) (de Kasan), après plusieurs essais infructueux, réussit à cultiver la variole sur des bovidés. En recouvrant de profondes incisions de virus variolique frais ou conservé depuis 10 à 15 jours entre deux lames de verre, il obtint des vésicules ombiliquées qui rappelaient celles de la vaccine. Inoculée à des enfants, cette lymphé, diluée et vieillie, donna des pustules locales, accompagnées parfois d'une éruption générale.

En 1839, Reiter (50) (de Munich), après cinq années de variolisations infructueuses, malgré la multiplicité des conditions expérimentales, obtint enfin, au 6^e jour, une pustule ayant tous les caractères d'un élément vaccinal.

Inoculée à un enfant, elle déterminâ, en dehors d'une pustule d'inoculation vaccinale typique, l'apparition d'une quinzaine de papules disséminées en divers points du corps. Trois semaines après, une épizootie de cow-pox se déclara dans l'étable où se trouvait la vache variolisée avec succès.

Robert Ceely (7) (d'Aylesbury) ayant remarqué l'apparition d'une éruption vaccinale sur des vaches qui avaient léché la literie d'un varioleux, décida d'inoculer trois animaux de cette espèce, à l'aide de sétons et de profondes piqûres arrosés de virus variolique. L'un de ces animaux eut, au dixième jour, une pustule vaccinale légitime ; un autre, variolisé à deux reprises, présenta quatre pustules vaccinales groupées ensemble. L'inoculation de cette lymphé à des enfants, leur communiqua, dans quelques cas, une variole atténuée. Pareil accident arriva à un des aides de Ceely.

Ces expériences furent confirmées, en 1840, par Adams (de Walthorne) et par Badcock (de Brighton), qui obtint d'emblée des boutons vaccinaux avec lesquels il inocula immédiatement des enfants.

Le débat qui se poursuivit devant l'Académie de Médecine (24) « sur l'Origine de la Vaccine » de 1862 à 1864, donna lieu à de passionnantes discussions. La doctrine de la dualité, si énergiquement défendue par Bouley, Reynal, Bousquet, y fut vivement attaquée par Depaul, Piorry, Bouillaud, Jules Guérin. Malgré les expériences, d'ailleurs négatives, et d'un intérêt secondaire, qui y furent relatées par Bergeron et Leblanc fils, Bouley, Bousquet, Leblanc et Depaul lui-même, ce

débat se tint plutôt sur le terrain de l'argumentation que sur celui de l'expérimentation. Cette lacune fut comblée par les travaux de la Commission nommée par la Société des Sciences médicales de Lyon dans le but de réaliser des « Recherches expérimentales sur les relations qui existent entre la variole et la vaccine ». Cette Commission dite « Commission Lyonnaise » était présidée par M. Chauveau (11), assisté de Viennois et de P. Meynet. Dans des expériences qui portèrent sur les bovidés et les solipèdes, la Commission étudia comparativement les effets de l'inoculation vaccinale et de l'inoculation variolique. Elle réussit à transmettre la variole au bœuf et au cheval « avec la même certitude que la vaccine » ; mais remarqua que celle-ci se manifeste par de larges pustules, tandis que celle-là ne détermine qu'une papulation si légère qu'elle peut passer inaperçue. Ces caractères ne peuvent être modifiés par des passages successifs, ni sur l'animal, ni sur l'homme ; la variole reste ce qu'elle est ou s'éteint tout à fait ; transmise à l'homme, la variole qu'elle détermine n'est nullement atténuée.

Cette dernière conclusion, basée sur des inoculations malheureuses, réalisées d'ailleurs en dehors de M. Chauveau, est d'une importance pratique considérable puisqu'elle interdit, même en cas de pénurie de vaccin, de recourir à cette méthode.

Pour compléter le travail expérimental qu'il avait entrepris, M. Chauveau (12) réalisa de nouvelles expériences, publiées en 1870, sur l'« Autonomie de la vaccine ». Il constata que l'inoculation simultanée, par piqûres distinctes, des deux virus pris sur des sujets

différents ou sur le même sujet, détermine, sur le bœuf comme sur le cheval, deux éruptions qui marchent parallèlement avec leurs caractères spéciaux sans s'influencer nullement. D'autre part, un mélange intime de variole et de vaccine, inoculé au bœuf, engendre une éruption vaccinale pure, susceptible de produire sur l'homme, en 7^e génération, une pustule vaccinale typique, car la variole s'éteint habituellement en 4^e génération. Enfin M. Chauveau tenta quelques essais infructueux de variolisation par voie interne : respiratoire, digestive ou veineuse.

Cependant Vy (63) (d'Elbeuf), en 1866, Shortt, en 1868 et Senfft (54) (de Wiesbaden) en 1871, auraient réalisé des expériences en faveur de l'identité des deux virus.

La question de la transformation variolo-vaccinale semblait définitivement tranchée lorsque, après un silence de dix années, la discussion reprit à propos d'un cas que Broca (5) soumit à l'Académie de Médecine. Une malade, à la suite d'une revaccination, avait présenté une éruption généralisée qui, aussi serrée qu'une variole confluente, évolua cependant comme une varioloïde. Se basant sur l'aspect variolique de l'éruption secondaire, l'auteur en concluait, après Depaul, que « le virus vaccin n'est que du virus variolique modifié ».

À la séance suivante, le 25 mai 1880, Pasteur (48), sans contester l'intérêt des expériences réalisées par la Commission Lyonnaise, faisait remarquer qu'il avait pu atténuer le virus du choléra des poules sans recourir au passage à travers les animaux : pour ce motif

les expériences réalisées jusqu'ici ne lui semblaient pas suffisamment démonstratives.

Ce fut cependant au procédé habituel qu'eut recours M. Voigt (de Hambourg) en avril et mai 1882 (57), lorsqu'il inocula de la lymphé variolique à trois animaux. Les deux premiers présentèrent une éruption papuleuse analogue à celles qu'avait décrites M. Chauveau. M. Voigt, en raison de la ressemblance qu'il lui trouvait avec une vaccine avortée, la considéra comme telle.

La troisième génisse fut variolisée en cinq points et simultanément vaccinée en une autre place. La vaccine suivit son cours habituel. Une des cinq piqûres varioliques évolua et donna naissance à une pustule ronde, grisâtre, plate, sans ombilic et sans aréole bien marquée. Reportée au veau, par cinq piqûres scrotales, cette lymphé engendra, au sixième jour, de très belles pustules vaccinales. Cette lymphé, inoculée à un enfant, provoqua, du douzième au seizième jour, une éruption secondaire qui prouvait qu'on avait encore affaire à de la variole. A partir de la vingt-et-unième génération, la lymphé obtenue ne se différenciait plus du vaccin ordinaire que par une activité un peu plus grande.

M. Voigt pensait donc que la variole inoculée aux boviées peut se comporter de deux manières. Le plus souvent elle produit, au point inoculé, un exanthème noduliforme qui représente la forme abortive de la maladie et dont la lymphé ne tarde pas à s'éteindre : évolution en deux semaines. Rarement elle produit des pustules de variolovaccine qui représentent la forme parfaite de la variole bovine. La lymphé, très active, en est indéfiniment

transmissible et devient vaccin après quelques générations : évolution en trois semaines.

Ignorant d'ailleurs les conditions favorables à l'obtention de la forme parfaite, M. Voigt ne peut que recommander de placer les animaux en des endroits frais, de faire les inoculations par des incisions ou des scarifications, et de recueillir la lymphe variolique au début de l'éruption.

Cette expérience fut discutée dès 1884, par M. Berthet(3) qui estimait qu'une inoculation vaccinale accidentelle avait pu se produire.

M. Voigt, en 1892, répondit à cette critique en insistant sur les caractères différentiels de la lymphe variolo-vaccinale : la maturation plus lente des éléments qui se desséchaient sans devenir purulents, la limpidité de la nouvelle lymphe qui restait fluide dans les tubes capillaires, sa plus grande activité et sa meilleure conservation. Ces caractères devaient d'ailleurs s'atténuer avec le temps.

La souche variolo-vaccinale de 1881 fut, en effet, employée pendant près de 20 ans dans le service vaccinal ordinaire de Hambourg et M. Voigt eut, de nouveau, l'occasion de vanter ses bons effets. Lorsque 11 années plus tard, il dut, suivant les prescriptions allemandes, revacciner les enfants qui, en 1881, avaient été inoculés avec cette lymphe, il remarqua que leur immunisation contre la vaccine était beaucoup plus marquée que celle de ceux qui avaient reçu, à la même époque, de la lymphe vaccinale ordinaire (58).

Cependant, quelques années plus tard, en 1900, une Commission fut nommée dans le but de comparer les

résultats des revaccinations à Hambourg et à Francfort-sur-Mein. La souche variolo-vaccinale de 1881 était perdue. La Commission put seulement constater qu'à cette époque éloignée, il n'y avait plus grande différence entre l'immunité conférée par la variolo-vaccine et celle qu'avaient produite les souches vaccinales banales (18).

Ajoutons que Voigt, qui devait d'ailleurs être plus heureux ultérieurement, fit encore, vers 1881, plus de dix essais infructueux. La seule réussite concernait donc un animal qui avait été simultanément inoculé de variole et de vaccine.

En 1883 Warlomont (de Bruxelles) (64), partant de considérations théoriques, appuya sa conception uniciste de nouvelles expériences. A son avis la variole, le horse-pox et le cow-pox sont identiques, à cette différence qu'ils représentent une maladie de plus en plus atténuée et « ayant perdu cette partie de sa virulence qui la rendait propre à la propagation à distance et à la dissémination interne, susceptible d'éveiller le cortège des symptômes généraux si imposant chez l'homme. » Or, de même qu'une différence de deux à trois degrés seulement sépare la température optima pour la culture de la bactériidie charbonneuse de celle où cette culture est tuée ; de même, la différence de température qui sépare les bovidés (39°) des équidés (38°25) et de l'homme (37°5) suffit à expliquer en partie la déchéance correspondante de la virulence et, par là même, les différences quant au mode de propagation, à l'intensité des manifestations morbides, à la fréquence relative des deux maladies et à l'état épidémique ou endémique.

Les expériences de Warlomont portèrent sur des chevaux. Ils furent inoculés de variole ou de vaccine par voie cutanée, veineuse, lymphatique, sous-dermique, digestive ou respiratoire. Les résultats furent ou nuls ou médiocres. L'auteur en conclut donc que, contrairement à l'avis de M. Chauveau, l'organisme du cheval constitue un détestable terrain pour la culture de la variole ou de la vaccine. La variole est, à l'origine, admise dans l'organisme des bovidés ou des équidés, « elle y subit une atténuation d'où résulte ce qu'on est convenu d'appeler le vaccin. » Cette atténuation étant moindre chez le cheval que chez le bœuf, le horse-pox s'éloigne moins de la variole que le cow-pox.

M. Berthet (de Lyon) (3), en 1884, renouvela les expériences de Warlomont dans le but de démontrer l'assimilation faite entre le charbon malin et la variole d'une part ; le charbon atténué et la vaccine de l'autre. Il se basait sur cette notion que le même virus agit différemment suivant son intensité, les milieux de culture, le mode d'inoculation.

Ainsi que l'ont montré MM. Arloing, Cornevin et Thomas, le charbon symptomatique introduit dans le tissu cellulaire est mortel. Dans le système circulatoire, il donne l'immunité contre le charbon. L'inoculation intra-veineuse de vaccine, nulle comme effets extérieurs chez le bœuf, provoque assez souvent chez le cheval, d'après M. Chauveau, une éruption semblable au horse-pox naturel. Il est donc logique de rechercher si la variole injectée dans les veines du cheval s'y comporte aussi activement que la vaccine et si ce n'est pas sur cet

animal vaccinogène par excellence que se fait la transformation de la variole en vaccine.

Dans ce but, il variolisa douze chevaux par voie cutanée. Les résultats furent les suivants : cinq n'eurent pas d'éruption ; six accusèrent une éruption papuleuse discrète ; un seul présenta quelques grosses vésicules qui n'étaient pas de nature vaccinale, car leur inoculation à une génisse resta sans résultat. La vaccination consécutive avorta, excepté sur les trois animaux qui n'avaient présenté aucune éruption.

L'injection intra-veineuse est donc impuissante à transformer la variole en vaccine.

En 1886, Fischer (28), directeur de l'Institut vaccinal de Carlsruhe, devait reprendre avec succès les expériences de transformation variolo-vaccinale, non que, à son avis, l'identité des deux maladies ne fut pleinement démontrée ; mais afin de convaincre ceux qui hésitaient encore. Si la théorie uniciste avait en Allemagne de nombreux partisans tels que MM. Pfeiffer, Hébra, Wunderlich, l'opinion dualiste, classique en France depuis les travaux de M. Chauveau, y trouvait des défenseurs tels que Pissin. MM. Küsmaul, Strumpell étaient hésitants.

Fischer attribuait les insuccès de M. Chauveau tout à la fois au virus employé et au mode d'inoculation. Aussi conseillait-il de remplacer les simples piqûres par des scarifications et des incisions cruciales. Afin d'obtenir la partie active de la pustule au moment de sa plus grande virulence, Fischer inoculait non seulement la lymphé, mais la pustule toute entière raclée à

fond, avec une lancette, chaque jour depuis l'apparition des éléments jusqu'au début de leur suppuration. Ces produits étaient inoculés immédiatement ou conservés entre deux lames de verre stérilisées.

Le 2 avril 1886, il inocula ainsi une génisse dans la baraque même des varioleux de Pforzheim. Le sixième jour apparurent sur l'animal des pustules ombiliquées qui ressemblaient à des éléments vaccinaux. Cette lymphé, inoculée à des enfants, en 12^e génération, fournit une vaccine typique. Depuis cette époque cette souche a été couramment employée.

Quatre années plus tard, le 1^{er} avril 1890, Fischer devait réussir une seconde fois, dans des conditions moins irréprochables il est vrai, puisque l'inoculation fut pratiquée dans l'Institut vaccinal de Carsruhe. Des précautions minutieuses avaient été prises : dans l'étable bien désinfectée ne se trouvait aucun autre animal ; les instruments avaient été stérilisés. Comme sur la première génisse, apparurent de très belles pustules vaccinales dont la lymphé en 3^{me} génération, servit à inoculer le propre fils de Fischer. « Le résultat fut parfait ». Cette nouvelle souche, comme celle de 1886, fut pendant longtemps couramment employée.

Tandis que Fischer poursuivait sa deuxième expérience, Haccius (34), directeur de l'Institut de vaccine animale de Lancy-Genève, tentait, en collaboration avec M. Eternod, professeur à l'Université de Genève, de régénérer sa souche vaccinale, faute de cow-pox ou de horse-pox naturel, en fabriquant de la variole-vaccine. Les inoculations furent faites dans l'Institut vaccinal

même. Haccius eut préféré opérer dans un autre milieu, mais il rappelle :

1° Que toutes les précautions désirables ont été prises pour éviter une inoculation accidentelle de vaccine ;

2° Que Thiele, Ceely, Badcock, opérèrent dans des milieux exempts de germes vaccino-gènes et que Fischer inocula sa première génisse dans un baraquement de varioleux ;

3° Que, comme nous le verrons ultérieurement, M. Chauveau ne met pas en doute la nature variolique du variolo-vaccin de Lancy ;

4° Qu'un veau rasé, porteur de piqûres, d'incisions, de dénudations et de scarifications, mais non inoculé, fut, sans résultat, placé pendant 15 jours dans l'étable des animaux vaccinés. D'ailleurs des places scarifiées, mais non inoculées, furent réservées sur plusieurs veaux en expériences et restèrent intactes.

Haccius inocula non seulement des veaux, mais aussi des bovidés adultes, afin de vérifier les résultats de M. Chauveau, qui, sur les bœufs, n'avait réussi à obtenir qu'une éruption papuleuse impossible à transmettre au delà de la 3^e génération.

Les veaux, âgés de 3 à 4 mois, furent variolisés par piqûres, incisions superficielles, scarifications et surtout dénudations du derme au papier de verre, procédé nouveau inventé par M. Eternod.

La lymphe plus ou moins limpide, quelquefois purulente, fut conservée dans des tubes capillaires jusqu'au moment de l'inoculation. Celle-ci fut faite par friction et on eut toujours soin de ne détacher l'animal que lorsque la semence fut sèche.

Le premier veau inoculé avec de la lymphe variolique-hyaline, présenta au 6^e jour, à côté de nodules abortifs, une pustule typique dont l'inoculation, à un second animal, ne détermina qu'une poussée rudimentaire.

Dans une seconde expérience, l'inoculation au veau de la lymphe un peu purulente d'une variole hémorragique produisit, au 4^e jour, sur le scrotum, à côté de quelques petits nodules rouges, une pustulette blanche, semblable à un élément vaccinal de même âge. Le lendemain apparût à côté d'elle une seconde pustule plus petite. La lymphe des pustules et des nodules récoltée séparément fut inoculée à une seconde génisse. Les pointsensemencés avec la lymphe de la première pustule se couvrirent d'une éruption pustuleuse vaccinale typique, tandis que, aux autres places, on observait seulement une éruption croûteuse mal caractérisée. En troisième passage, les pustules poussèrent mal, excepté celles du scrotum qui, récoltées et inoculées, donnèrent en 4^e génération, des pustules spontanées au voisinage des inoculations. Cette souche fut volontairement abandonnée à la quatorzième génération. Toutes les contre-épreuves vaccinales furent négatives.

La troisième expérience fut aussi démonstrative. Inoculées avec la lymphe d'une variole confluyente, les scarifications et les dénudations se couvrirent de pustules, auprès desquelles on remarqua une belle pustule spontanée. L'ayant récoltée à part, on recueillit la lymphe des autres pustules pour transmettre, par passages successifs, cette souche nouvelle. En deuxième génération, l'éruption fut peu franche, mais à partir du troisième passage, elle fut si caractéristique que MM. Révilliod, Reverdin,

Dunant, Vincent et Cristiani (de Genève), ne purent reconnaître un veau ayant été inoculé du cow-pox seul, d'un autre animal inoculé, en lignes alternantes, du cow-pox et du variolo-vaccin. Celui-ci, récolté le 20 janvier et réinoculé le 25 avril, produisit l'éruption dont la lymphé fut envoyée à M. Chauveau deux mois et demi plus tard, le 14 juillet 1891.

Quatre nouvelles expériences donnèrent des résultats identiques : une ou plusieurs pustules en première génération ; une éruption typique dans les passages ultérieurs.

Sur le mouton plusieurs tentatives de variolisation furent également couronnées de succès ; mais les expériences ne furent pas poursuivies dans cette direction. Echec, au contraire, d'une inoculation au cheval par incisions et par piqûres.

Avant de reporter sur l'enfant la lymphé variolo-vaccinale qu'ils venaient d'obtenir, MM. Eternod et Haccius s'inoculèrent l'un à l'autre la lymphé de cinquième génération de la troisième expérience. L'un vacciné depuis peu, n'eut rien ; l'autre qui avait eu la variole en 1871 et avait été vacciné avec succès en 1882, eut une fausse-vaccine.

Ils se décidèrent alors à inoculer à l'homme leur variolo-vaccin à partir de la 6^e génération, soit seul, soit comparativement avec du vaccin, sur le même bras, ou sur l'un et l'autre bras. Sur les adultes revaccinés, les résultats furent nets dans deux cas où l'on observa l'évolution simultanée, identique et normale des deux lymphes. Il en fut de même chez les primo-vaccinés.

Avec le variolo-vaccin de Haccius, MM. Affter (de Frauenfeld), Thomas (de Genève), Pfeiffer (de Weimar),

Fischer (de Carlsruhe) obtinrent des résultats excellents sur l'homme et sur les animaux.

L'inoculation aux vaches fut faite à la vulve, suivant le procédé de Chauveau. Ne disposant plus de lymph variolique, Haccius recourut à son variolo-vaccin que M. Chauveau considérait comme de la variole pure. Ces expériences furent faites hors de l'Institut vaccinal de Lancy.

La première série porta sur six animaux. L'un, servant de témoin, fut inoculé du cow-pox ; les deux autres de variolo-vaccin. Chacun des trois animaux présenta une pustule dont l'aspect et l'évolution différaient suivant leur origine : les pustules varioliques étaient plus grandes et moins régulières, elles se résorbaient plutôt qu'elles ne séchaient : leur desquamation avait lieu du 23 au 26^e, au lieu du 26 au 29^e jour. — Cette lymph variolique, au deuxième passage, se rapprochait de la lymph vaccinale et dès la 3^e génération lui ressemblait absolument comme évolution. L'expérience ne put être poussée plus loin, l'animal inoculé en quatrième passage, s'étant montré réfractaire à la suite vraisemblablement d'une atteinte de cow-pox, l'année précédente.

Dans une seconde série d'expériences, Haccius inocula à côté du cow-pox et de sa souche variolo-vaccinale, le variolo-vaccin de Carlsruhe, envoyé par Fischer. Cette dernière lymph se vésiculisa un jour plus tôt.

Enfin, dans une dernière série d'expériences, Haccius inocula simultanément, au même animal, du vaccin et du variolo-vaccin de quatrième génération : la différenciation des pustules fut impossible.

Ainsi, pour Haccius, l'on peut inoculer avec certitude la variole à l'espèce bovine toute entière. Il suffit d'employer un virus récolté en temps opportun et de recourir à un mode opératoire favorable. Tandis que les incisions et les piqûres ne donnent que de petits nodules non cultivables, les scarifications et les dénudations fournissent, dès les premières générations, des pustules qui prennent rapidement les caractères d'une vaccine typique. Cependant, ces pustules variolo-vaccinales sont souvent plus volumineuses, surtout dans les premières générations, comme l'ont déjà observé Reiter, Thiele, Ceely, Voigt et Fischer, et évoluent plus lentement que la vaccine, mettant parfois six et huit jours à devenir purulentes. Leur conservation est analogue, mais, suivant la remarque de M. Voigt, le variolo-vaccin est plus fluide et moins facilement coagulable que la lymphé vaccinale. Ces deux virus peuvent évoluer côte à côte et s'immunisent l'un vis-à-vis de l'autre.

Les expériences d'Haccius furent le point de départ d'une polémique entre MM. Chauveau, Haccius, Eternod et Fischer. Pour M. Chauveau (13), il n'existe, entre les expériences de la Commission Lyonnaise et celles de Fischer et d'Haccius, qu'une seule différence susceptible d'avoir permis la transformation variolo-vaccinale : le jeune âge des animaux employés. Or, il ne paraît pas qu'on puisse lui attribuer la pustulation si abondante qui apparut là où Ceely n'avait eu que de très rares pustules. M. Chauveau décida donc d'expérimenter l'échantillon de variolo-vaccin que Haccius venait de lui adresser, mais il préféra recourir aux bovidés adultes, dont il connaissait les réactions : pustule vaccinale ou

papule variolique. Il inocula à Alfort, avec Trasbot, par piqûres à la vulve, quatre vaches qui furent laissées aux soins du même vacher. L'une, inoculée de horse-pox naturel, eût une vaccine typique ; sur la seconde, la lymphé de Lancy détermina une éruption papuleuse difficilement inoculable à la troisième. Quant à la quatrième, elle présentait, comme la seconde, une simple éruption papuleuse, lorsque, sur des papules en partie résorbées, se greffa au huitième jour, une belle pustule vaccinale et, au quinzième, une pustulette vraisemblablement de même nature, qui avorta. On les attribua logiquement, non pas à une transformation vaccinale partielle, ou à une contamination vaccinale accidentelle de la récolte de Lancy ; mais à une inoculation accidentelle par le vacher qui promenait la même brosse sur les animaux vaccinés et sur ceux variolisés.

Les résultats de ces expériences conduisirent M. Chauveau à maintenir ses conclusions précédentes : chez les bovidés, la variole reste variole ; mais il est possible que les veaux se prêtent mieux à la culture de la variole que les animaux adultes. La relation qu'il fit devant l'Académie de médecine, de ces nouvelles expériences, fut pour lui l'occasion de poser et de résoudre la question de la Transformation des Virus.

M. Chauveau ne put convaincre Fischer, qui lui reprochait de s'en être tenu, au lieu de suivre le manuel opératoire de Lancy, à la vieille méthode des piqûres à la vulve. Quant à la contamination vaccinale accidentelle, elle était, à son avis, impossible dans les expériences de Carlsruhe.

De l'avis de Haccius, l'affaiblissement, sous une

cause quelconque du variolo-vaccin de Lancy, envoyé à M. Chauveau, peut expliquer ses insuccès, qui sont en opposition avec les résultats ordinaires de MM. Fischer et Pfeiffer. Il est donc vraisemblable que les papules observées par M. Chauveau ne sont pas de la variole ; mais une vaccine avortée qui, peu virulente, a mal supporté un second passage. Ainsi, la pustule vaccinale observée sur l'un des animaux, n'est pas forcément accidentelle et son évolution tardive s'explique fort bien par le retard habituel de l'évolution des vaccins anciens ou altérés. Ce ne peut être, en effet, l'âge des animaux qui favorise sur eux la culture de la variole puisque les bovidés adultes inoculés à Lancy ont réagi comme les veaux. Enfin, il n'y aurait aucun danger pour Haccius à inoculer la variole à l'homme, à condition d'avoir soin de n'employer que du virus de 7^e génération : la preuve en est faite par les résultats de MM. Haccius, Pfeiffer, Thomas, Affter, sans parler des milliers d'individus inoculés sans aucun accident, par Thiele, Ceely, Voigt, Fischer.

Pour M. Eternod, M. Chauveau non seulement ne s'est pas placé dans les conditions des opérateurs de Lancy, mais encore il n'a pas eu une technique irréprochable, si l'on s'en rapporte à l'histoire du vacher qui brossait « rudement » les animaux au risque de déterminer l'avortement du variolo-vaccin.

C'est pour ces motifs que MM. Eternod et Haccius (34), malgré les nouvelles expériences de M. Chauveau, maintinrent leurs conclusions primitives. Il convient d'ajouter qu'au Congrès vaccinal (14) qui se tint à Vienne en 1894, Haccius fit connaître le résultat de

nouvelles expériences faites pour éviter le reproche d'une contamination accidentelle, hors de l'Institut vaccino-gène : aucune ne fut couronnée de succès.

W. G. King (40), en 1889 et 1890, inocula, dans les Indes anglaises, la variole au veau dans le but d'obtenir une souche vaccinale efficace. Dès sa première expérience, il observa des vésicules aux places inoculées. La lymphé qu'il recueillit se comporta, pendant ses passages successifs sur l'animal, comme une lymphé vaccinale ordinaire. Il n'hésita donc pas à inoculer deux enfants avec la lymphé de septième génération ; puis la mit graduellement en service sans observer jamais le moindre accident.

Deux ans après, en 1892, M. Hime (38) (de Bradford), se servit de la lymphé variolique fraîche d'une malade qui devait mourir ultérieurement de sa maladie pour inoculer un veau par quinze incisions et trois dénudations. Cette inoculation fut faite sur la table à vaccination ordinaire et l'animal y resta attaché une demi-heure après l'inoculation. Dès le 3^e jour on vit apparaître des papules situées, pour la plupart, en dehors des points inoculés. Le 7^e jour, elles se pustulisèrent et prirent un aspect vaccinal si encourageant que le 8^e jour M. Hime et un de ses Assistants s'inoculèrent la lymphé nouvelle. Revacciné depuis peu, M. Hime n'eut qu'une fausse vaccine ; quant à son Assistant, qui n'avait pas été revacciné depuis son enfance, il eut une réaction atténuée typique. La contre-épreuve vaccinale pratiquée sur le veau fut négative.

Inoculée à un 2^e veau, puis à un enfant, reportée alors sur un 3^e animal et, de là, sur plusieurs enfants, cette lymphé se comporta toujours en vaccine typique. Un échantillon de la lymphé vaccinale de 2^e génération fut envoyée à Fischer. Entre ses mains elle se comporta comme une lymphé vaccinale ordinaire.

C'est en 1892 également que M. Monckton Copeman (22) réalisa une première série d'expériences de variolisation des bovidés et des singes. Dans l'ignorance où il était à ce moment des travaux de Buist (6) (d'Edimbourg), il voulait vérifier si ces animaux, contrairement à l'opinion généralement admise à cette époque, étaient capables de contracter la variole et la vaccine et par conséquent susceptibles de servir au contrôle des expériences qu'il poursuivait sur la bactériologie de la lymphé vaccinale. Les inoculations, pratiquées sur le bras, la cuisse et le dos préalablement rasés et aseptisés, furent couronnées de succès. Elles lui permirent de donner une description exacte de l'évolution de la vaccine et de la variole sur le singe et de vérifier l'immunisation qui en résulte. Il eut même l'occasion d'observer, dans un cas, la généralisation de l'éruption variolique. Mais, à cette époque, il ne poussa pas plus loin ses expériences, ne songeant pas encore à utiliser la lymphé variolique primaire à l'inoculation des bovidés.

C'est donc au procédé ordinaire qu'il eut recours dans les expériences qu'il pratiqua sur ces derniers animaux. Sur 4 tentatives de transplantation variolo-vaccinale, une seule fut couronnée de succès ; mais cette souche ne fut pas continuée au delà du troisième passage sur le veau et

ne fut pas inoculée à l'homme. Dans le but d'éviter toute contamination vaccinale, ces expériences furent faites à l'Institut Brown, avec de grandes précautions d'aseptie. En voici le résumé :

Première expérience. — Le 11 août 1892, on inocule par incisions et scarifications, une génisse avec de la lymphé varioleuse recueillie à l'Hôpital Maritime de Londres sur une malade atteinte de variole discrète. Le 2^e jour, les scarifications sont recouvertes d'une croûte légère ; le 4^e jour, quelques-unes des incisions, surtout les plus postérieures, surplombent légèrement ; de plus on remarque, à la face interne des cuisses, quelques petits nodules indépendants des points d'inoculation. Le 8^e jour, on exprime et on gratte trois des incisions récoltant de la lymphé et des croûtes. La contre-épreuve vaccinale pratiquée un mois après, ne donne aucun résultat.

Une 2^e génisse est variolisée avec la semence qu'on vient de récolter sur le veau précédent. Le 2^e jour, les incisions sont tuméfiées ; le 4^e, on procède à la récolte. Un mois après, l'animal est absolument réfractaire à l'inoculation vaccinale.

La 3^e génisse est inoculée, le jour même de la récolte, avec la lymphé recueillie sur le deuxième animal. Le 4^e jour, par places, le bord des incisions est nettement vésiculeux.

Pour des raisons d'économie, cette série n'est pas poussée plus loin, et l'auteur ne se croit pas autorisé à inoculer cette lymphé à des enfants.

Deuxième expérience. — Le 29 novembre 1892, il variolise une génisse sans succès ; 9 jours après, il revivifie les incisions et procède à une nouvelle inoculation qui, comme la première, reste sans résultat.

Troisième expérience. — Le 12 décembre 1892, une génisse est inoculée par 48 incisions avec de la lymphé provenant d'une variole confluente. Le 3^e jour, une rougeur légère est visible au voisinage de toutes les incisions ; de plus quelques petits nodules sont perceptibles au toucher sur la face interne de la cuisse droite.

Une maladie de M. Monckton Copeman l'empêcha de poursuivre

cette expérience qui s'annonçait comme devant être couronnée de succès.

Quatrième expérience. — Elle n'est relatée que pour mémoire car M. Monckton Copeman ne peut s'en occuper personnellement.

Quelques vésiculettes apparaissent dont on prélève le lymphé pour l'inoculer, sans résultat d'ailleurs, sur un autre animal.

Pendant que M. Copeman réalisait en Angleterre ses expériences de variolisation du singe, Eilerts de Haan, à Batavia, poussait plus loin des recherches similaires et transmettait aux bovidés la maladie des singes.

Il employa des macaques (*macacus cynomolgus*), en raison de la facilité avec laquelle on s'en procure dans les Indes Néerlandaises. Les inoculations furent faites sur le dos préalablement rasé et aseptisé par lavage avec une solution d'acide borique et d'acide salicylique. La lymphé qu'il employa dans les premières expériences provenait d'une variole confluyente. Transmise sur un singe, elle donna en une semaine des pustules d'inoculation typiques, ainsi que quelques éléments sur les lèvres et les extrémités.

La semence variolique prélevée sur le premier singe fut transmise à un deuxième qui, sept jours après, présenta de belles pustules fusionnées aux points d'inoculation. Cette souche put être transmise de singe à singe jusqu'à la 7^e génération, jamais plus loin.

La lymphé de 6^e et celle de 7^e génération inoculées à des veaux déterminèrent des éruptions pustuleuses impossibles à différencier du cow-pox. Cette semence reportée, en deuxième passage, sur un autre veau, donna un résultat parfait.

Dans une seconde série d'expériences, M. de Haan

reproduisit sur le veau une éruption vaccinale typique avec une lymphé variolique qui avait subi quatre passages sur le singe. Il cultiva avec succès cette nouvelle souche sur les bovidés, jusqu'à la 8^e génération.

Ultérieurement ni les singes, ni les bovidés ne réagirent aux inoculations vaccinales.

Mais M. de Haan n'osa pas transmettre à l'homme la lymphé ainsi obtenue. « Je reconnais, écrit-il, qu'il manque à ma démonstration d'avoir reporté la variole mitigée du singe à l'homme : c'est une expérience que je ne me suis pas cru en droit de faire. L'expérience de Chauveau enseigne à être prudent et je ne me croirais autorisé à faire cette expérience que si le vaccin ordinaire, dont je me sers, me manquait au moment d'une épidémie. Mais j'espère qu'on répétera mes expériences à ce sujet. »

En 1896, l'année même où paraissaient ces lignes dans les Annales de l'Institut Pasteur, M. Bécclère reprit ces expériences. Il s'occupait, à cette époque, avec Chambon et Ménard, des propriétés du sérum des vaccinés et des varioleux, et avait déjà inoculé sans succès plusieurs chevaux, une génisse et deux porcs ; un de ces derniers animaux avait seul présenté quelques papules éphémères. L'inoculation à la génisse de la lymphé primaire d'un singe inoculé en 1^{re} génération ne donna rien (2) ; mais un mélange des pulpes prélevées sur trois singes inoculés en passages successifs détermina l'éruption, près des tétines, d'une « trentaine de petits vésicules, les unes à peine perceptibles, les autres plus étendues, arrondies ou ovales, atteignant 2 à 3 cent. »

Des circonstances imprévues empêchèrent M. Béchère de continuer ces recherches, la nature vaccinale de ces pustulettes ne put être recherchée et ces travaux restèrent inédits ¹.

La même année, en 1893, MM. Pourquier (49), directeur de l'Institut vaccinal de Montpellier, et Ducamp, reprirent, avec la technique qui avait à l'étranger donné de tels succès, les expériences de transformation variolo-vaccinale depuis si longtemps abandonnées en France. Elles furent pratiquées dans l'Institut vaccinal, avec d'ailleurs, de minutieuses précautions.

Par piqûres, incisions, scarifications et dénudations au papier de verre, M. Pourquier inocula, le même jour, 2 génisses, l'une avec de la lymphé variolique non purulente, l'autre avec du vaccin. La première ne présenta le long des inoculations qu'un fin liseré rapidement desséché ; l'autre, au contraire, accusa une éruption vaccinale typique.

Afin qu'on ne puisse objecter que la génisse variolisée était naturellement réfractaire à la variole, M. Pourquier inocula une troisième génisse, variolisant les flancs en même temps qu'il vaccinait le côté droit de l'encolure. L'éruption fut en tous points comparable à celles qu'avaient présentées les deux premières génisses.

M. Pourquier crut donc pouvoir rejeter la possibilité de la transformation variolo-vaccinale ; c'est ce qu'il fit devant l'Académie des Sciences et des Lettres de Montpellier, le 25 décembre 1892. Et pourtant, à ce moment même, une nouvelle expérience allait lui rendre tous ses doutes.

¹ Nous remercions vivement M. Béchère de l'extrême obligeance avec laquelle il nous a communiqué ses intéressants travaux.

Ayant variolisé une nouvelle génisse, il obtenait les mêmes résultats que précédemment, lorsque le 8^e jour, une petite pustule variolique se développa en même temps que la température de l'animal montait à 40°1.

Aussi, dans la séance du 9 janvier 1893, M. Pourquier modifia-t-il ses conclusions. Cependant, partisan convaincu d'une asepsie parfaite « avant, pendant et après l'inoculation », il se proposait de reprendre ses expériences dans des conditions qu'il déterminait et, en particulier, en dehors d'un Institut vaccinal. Ce sont ces conditions qu'ont réalisées MM. Juhel Renoy et Dupuy (27).

Ces expériences furent faites à l'hôpital des varioleux d'Aubervilliers, du 6 août 1893 au 10 janvier 1894, dans des conditions parfaites.

Une étable, construite spécialement, abritait les animaux envoyés directement de leur pays d'origine. La contre-épreuve vaccinale fut faite dans une étable différente à laquelle était affecté un garçon spécial. Les instruments et les harnais étaient neufs. Le virus variolique fut toujours recueilli avec la plus grande asepsie par les expérimentateurs eux-mêmes. Il fut inoculé tantôt plusieurs semaines, tantôt quelques minutes seulement après la récolte, par piqûres, incisions, scarifications et dénudations sur le nez, l'abdomen, la région mammaire et la vulve.

Quatre génisses et, pour suivre le conseil de Thiele, une vache sur le point de vêler, furent variolisées en 310 endroits avec de la lymphe variolique recueillie du 2^e au 10^e jour de l'éruption, dans vingt-trois cas de variole dont deux discrètes et vingt-et-une graves.

Sur les incisions ensemencées avec les éléments recueillis à partir du 6^e jour de l'éruption, la cicatrisation se faisait avec rapidité, sans rougeur ni gonflement ; ailleurs la cicatrisation tardait un peu et s'accompagnait d'un peu de gonflement, d'induration et de rougeur. Seul un animal présenta cinq papules indiscutables aux points inoculés.

La contre-épreuve vaccinale donna trois insuccès et deux succès difficiles d'ailleurs à expliquer, soit que la vaccination ait été trop hâtive, soit que ces animaux aient été d'avance réfractaires à la variole et à la vaccine.

MM. Juhel Renoy et Dupuy inoculèrent sans succès à une génisse les produits de raclage d'une des génisses variolesées. La contre-épreuve vaccinale fut positive.

Aussi, malgré tout ce qu'a de séduisant l'hypothèse de l'identité de la vaccine et de la variole, les auteurs s'en tiennent-ils aux conclusions dualistes françaises.

La variole est inoculable aux bovidés dans la plupart des cas et la vaccine avorte chez les animaux variolisés avec succès. Mais la variole des bovidés se traduit par une papulation éphémère qui d'ailleurs ne ressemble en rien à l'éruption vaccinale vraie. D'ailleurs, la variole cultivée sur les bovidés s'éteint après une ou deux générations.

Par ailleurs, ni l'âge de l'animal, ni l'âge, la virulence, les voies diverses d'introduction, les procédés d'inoculation du virus variolique n'ont aucune influence sur la transformation de la variole en vaccine par l'organisme du bœuf.

Cependant M. Dupuy considérerait comme possible que, grâce à l'affinité des deux virus, « dans l'inoculation

simultanée de vaccine et de variole, cette dernière ait une influence régénératrice sur la vaccine ». Cette supposition lui était personnelle et n'engageait nullement Juhel-Renoy.

En 1893, MM. Layet, le Dantec et Benech (43) inoculèrent 6 génisses avec une minutieuse aseptic (local spécial, instruments neufs, etc.), mais, semble-t-il, dans un Institut vaccinal. Ces expériences ne furent publiées qu'en 1895. En voici le résumé :

La *première génisse* reçut simultanément de la lymphé variolique et du sang de varioleux recueillis une heure après la mort du malade. On procéda par incisions, érosions, scarifications, injections intra-dermiques et cautérisations. Au 7^e jour, le résultat paraissant nul, on vaccina l'animal. Ce fut donc avec étonnement que quatre jours après, on découvrit une magnifique pustule. Elle siégeait dans un endroit couvert de poils qui n'avait pas été inoculé. Il ne semblait d'ailleurs pas possible de rattacher cet élément à la vaccination précédente qui commençait seulement à apparaître et évoluait, sous l'influence de cette pustule, avec un retard manifeste.

Une *seconde génisse* fut alors inoculée dans les mêmes conditions avec le reste du sang du varioleux. Le 5^e jour, il existait une éruption papuleuse discrète et deux petites pustules. Dès le lendemain, l'éruption commençait à pâlir, excepté l'une des pustules qui, de jour en jour, augmentait de volume. On l'écrasa et, séance tenante, on l'inocula à une nouvelle génisse. L'inoculation vaccinale de contrôle, pratiquée le 8^e jour de la variolisation, avorta partiellement.

La lymphé fournie par la pustule du 2^e animal fut

employée sur une 3^e *génisse*. Dès le 4^e jour, les 9 incisions d'inoculation présentaient l'apparence d'une éruption vaccinale typique. En outre, du 4^e au 9^e jour, on put suivre l'évolution de pustules et de papules qui finirent par acquérir le volume de la pustule observée sur la première génisse. Enfin, une éraflure due vraisemblablement à un coup de rasoir, devint une incision vaccinale. Il semble donc qu'à côté des incisions et des érosions artificielles, il y ait eu une poussée pustuleuse liée à l'infection de l'organisme. En effet, l'état général devint mauvais et la température atteignit 40°6. La contre-épreuve vaccinale resta sans résultat.

Une 4^e *génisse* reçut le produit du raclage des incisions vaccinales du 3^e animal prélevé au 4^e et au 6^e jour de l'inoculation. En dehors d'une éruption vaccinale typique aux points d'insertion, apparut entre le 3^e et le 10^e jour, une poussée pustuleuse précoce et une poussée secondaire. L'éruption fut, sauf les premiers jours, accompagnée d'une réaction inflammatoire moins intense que chez les précédentes génisses et l'on n'observa pas les magnifiques pustules secondaires signalées dans les autres expériences. La contre-épreuve vaccinale avorta.

Une 5^e *génisse* servit de 4^e passage au virus variolique. Trois zones furent préparées : la première, après incisions et piqûres, ne fut pas inoculée dans le but de vérifier s'il ne s'y développerait pas de pustules secondaires. Elle resta intacte. La seconde, inoculée avec le virus récolté au 6^e jour et maintenu à la glacière depuis la veille, fut le siège d'une éruption vaccinale qu'accompagnait une douzaine de pustules adventices. La troisième zone reçut le virus récolté au 7^e jour et porté directement

sur la génisse : l'aspect fut analogue à celui de la zone précédente, mais l'évolution fut retardée.

La forte réaction inflammatoire que l'on avait constatée aux premiers passages n'existait plus.

Enfin, une 6^e *génisse* fut inoculée avec la lymphé recueillie sur la grosse pustule secondaire du premier animal et conservée à la glacière pendant un mois et demi. Toutes les incisions prirent un aspect vaccinal ; mais il n'y eut pas d'éruption secondaire, comme si le temps avait atténué le virus.

De ces expériences, M. Layet et ses collaborateurs tirent ces conclusions :

« L'apparition concomittante ou successive de papules plus ou moins généralisées, se transformant en boutons absolument semblables à ceux de la varioloïde et quelques-unes en véritables pustules de variole grave, à plateau central large et déprimé, mais non ombiliquées, prouve que la variole évolue sur les bovidés. Plus tard, les manifestations éruptives se localisent aux endroits d'inoculation et semblent ne plus donner prise à des symptômes d'éruption généralisée. »

Cependant M. Layet restera partisan de la doctrine de la dualité, tant qu'on « n'aura pas essayé de faire récupérer au virus variolique, par des passages en voie ascendante, les qualités autonomes qu'il a, sinon perdues, tout au moins vu sans s'amoinrir sérieusement, par les passages en voie dégradante ».

M. Layet aurait voulu porter sur l'homme la lymphé de quatrième génération ; mais ses collaborateurs s'y opposèrent quoique « ne doutant pas qu'on obtienne la vaccine par la variolisation en passages successifs ».

Quoi qu'il en soit « le fait d'avoir utilisé le sang virulent de varioleux, comme agent d'inoculation est nouveau et très caractéristique ».

En 1892, 1893 et 1895, M. Freyer (29) tenta, parfois avec succès, la transformation variolo-vaccinale.

En 1892, dans l'Institut vaccinal de Stettin, il réussit à varioliser un veau avec du virus prélevé au 4^e jour d'une variole. Quatre jours après l'inoculation, apparut une légère rougeur ; puis le 5^e jour, se montrèrent trois petites pustules qui, au 7^e jour, atteignaient un diamètre de 5^{mm}. Leur lymphe fut alors recueillie, mêlée à de la glycérine et inoculée avec succès à d'autres veaux en 2^e, 3^e et 4^e génération. Elle servit ultérieurement à vacciner des enfants dont l'éruption vaccinale fut typique. Cette souche fut cultivée sur l'animal jusqu'à la 8^e génération.

En 1893, M. Freyer fit deux tentatives vaines. La première fois, il se servit d'un virus prélevé, le 10^e jour de la maladie, sur un enfant de 4 ans. Malgré l'échec de l'inoculation, la contre-épreuve vaccinale avorta partiellement, traduisant une immunisation partielle. Dans le second cas, l'inoculation fut faite, hors de l'Institut vaccinal, avec du virus variolique qu'il avait recueilli personnellement. L'expérience resta incomplète. On dut abattre l'animal au 7^e jour en raison de sa faiblesse. Il ne présentait aucune trace d'éruption.

Enfin, en 1895, après deux autres insuccès, M. Freyer réussit, hors de l'Institut vaccinal, à transmettre la variole au veau. Sur des varioleux, l'auteur préleva lui-même de la lymphe au 5^e jour de la maladie et des

croûtes au 16^e jour. Par incisions, scarifications et dénudations, il inocula trois veaux. Le premier reçut, le jour même de la récolte, la lymphe fraîche. On ne constata ni éruption, ni immunisation.

Le deuxième animal fut inoculé 11 jours plus tard, en partie avec la même lymphe conservée à la glacière, en partie avec des croûtes broyées dans de la glycérine et de l'eau. Le champ inoculé avec la lymphe variolique se couvrit, au 4^e jour, de petits nodules qui, aux 6^e et 7^e jours, donnèrent environ 175 pustules isolées, dont certaines mesuraient jusqu'à 4 c. m. de diamètre, avaient une ombilication centrale et étaient d'une belle couleur gris-perle. L'autre champ d'inoculation ne présenta que de petits nodules de la grosseur d'une tête d'épingle, qui séchèrent sur place. La contre-épreuve vaccinale, pratiquée au 7^e jour, resta sans résultat. Le reste des croûtes varioliques fut conservé 11 jours à la glacière avant d'être inoculé au troisième veau. Il ne se produisit que 3 ou 4 petits nodules à peine ombiliqués qui, cependant, immunisèrent partiellement l'animal contre une vaccination consécutive. La diversité des résultats de cette dernière tentative peut s'expliquer, pour M. Freyer, tout à la fois, par la qualité du virus employé sur le deuxième veau et par la plus grande sensibilité de cet animal. Ce fut là l'origine d'une souche variolo-vaccinale qui, après 4 générations sur le veau, fut inoculée avec plein succès à des enfants.

Pendant que M. Freyer poursuivait ses expériences, le plus souvent heureuses, les Instituts de Hanovre et de

Hambourg en 1892, de Berlin, de Hanovre et de Darmstadt en 1893, et enfin de Hambourg en 1894, virent échouer 12 tentatives de transplantation variolo-vaccinale.

En 1894, un Congrès vaccinal (14) réunissait à Vienne les Directeurs des Instituts d'Allemagne, d'Autriche-Hongrie et de Suisse. On n'y parla guère de la variolo-vaccine que pour annoncer de nouveaux succès. M. Neidhart avait échoué dans deux tentatives de variolisation du veau avec de la pulpe variolique prélevée du 3^e au 5^e jour de la maladie et inoculée sur le derme dénudé au papier de verre. Les cinq expériences de M. Chalibäus avaient été cinq échecs ; deux fois il avait inoculé, simultanément, mais sur des champs séparés, la vaccine et la variole : la première avait évolué normalement, la seconde n'avait eu aucune action.

Les échecs qui ont, dans les années précédentes, marqué presque toutes les tentatives des Directeurs allemands, ne diminuent en rien, de l'avis de M. Voigt, la valeur des succès légitimes. Ils prouvent seulement la difficulté qu'on éprouve à inoculer la variole aux bovidés par les procédés classiques. Aussi, se propose-t-il de renouveler les méthodes qui, entre les mains de M. Eilerts de Haan, donnèrent de si heureux succès. Il est, en effet, possible, sinon vraisemblable, que la pustule variolique primaire soit plus contagieuse pour les bovidés que l'élément de généralisation.

M. Voigt (59) ne tarda pas à réaliser son projet. Dans ce but, il variolisa, en 1895, plusieurs singes et un porc. Le champ d'inoculation de ce dernier resta vierge

Cependant, un peu plus tard, cet animal se montra, ainsi que son voisin d'étable, absolument réfractaire à l'inoculation vaccinale. La lymphé récoltée sur les pustules primaires de trois singes, servit en partie à en inoculer trois autres, en partie à varioliser trois veaux. Sur les singes, le résultat fut parfait ; sur les veaux, il fut insignifiant. Aucun d'eux n'eut de pustules vaccinales ; un seul présenta quelques nodules aux points d'inoculation et fut complètement immunisé vis-à-vis de la vaccine ; les deux autres ne le furent que partiellement.

Il semble donc que la lymphé de pustule variolique primaire ne soit pas plus active sur le veau que le virus humain de généralisation.

Bien qu'il n'y rapporte pas d'expériences personnelles, il faut citer ici le rapport que lut Hervieux (37) devant l'Académie de Médecine, en mai 1895. Les raisons qu'il développe pour établir la dualité des deux virus sont presque exclusivement cliniques et n'entrent pas dans le cadre de ce travail ; mais cette comparaison permet à Hervieux, après M. Chauveau, de conclure aux dangers de la variolisation qu'il faut absolument proscrire, non-seulement sous sa forme de variolisation pure, mais aussi, sous cette forme qu'il ne saurait admettre, de la variolo-vaccination. Son travail ayant été critiqué par Verardini, il prit de nouveau la parole, en décembre de la même année, pour protester encore contre la substitution de la variolo-vaccine à la vaccine ordinaire.

A l'occasion du centenaire de la découverte de Jenner,

on publia en 1896 de nombreux rapports sur la vaccine. Il fut cependant assez peu question de la variolo-vaccine.

On ne s'en occupa pas au Congrès vaccinal de Francfort-sur-Mein (15).

M. Hlava (39) eut, vers cette époque, l'occasion, au cours d'expériences sur le sérum des animaux variolisés, de réaliser la transplantation variolo-vaccinale. Mais la question ne l'intéressant pas directement, il ne vérifia pas la souche qu'il venait de produire, et n'en poursuivit pas l'étude. De la communication qu'il fit devant l'Académie de Bohême, seules les expériences suivantes touchent au sujet de ce travail.

Un veau inoculé par dix incisions ensemencées avec des croûtes varioliques broyées et émulsionnées, ne présenta localement qu'une réaction inflammatoire banale ; mais bientôt son corps se couvrit d'une éruption pustuleuse qui l'immunisa contre une vaccination ultérieure. Par ailleurs, ce même animal reçut ultérieurement, en injection intra-veineuse, une émulsion de croûtes varioliques dans du bouillon. Elle ne détermina qu'une élévation de température. .

Un mouton qui avait reçu, également en injection intra-veineuse, 8 cm. c. d'une émulsion de croûtes varioliques, eut un exanthème pustuleux. La variolisation cutanée, pratiquée quelques jours après, resta sans résultat. Le sérum de cet animal, inoculé à un enfant et à un veau, les rendit réfractaires, le premier à la vaccine, le second à la variole.

La même année, M. Simpson (55) publia les essais de variolisation auxquels l'avaient parfois conduit ses travaux

sur la variole. Ces expériences, faites de 1884 à 1895, les premières en Ecosse, les autres aux Indes, portèrent sur diverses espèces animales. Seules, les tentatives de variolisation des bovidés rentrent, par leurs résultats, dans le cadre de ce travail.

Avec du virus variolique récent ou ancien, clair ou purulent, prélevé du 5^e au 17^e jour de la maladie, il inocula 15 veaux et 6 vaches. Parmi ces animaux, 14 restèrent indemnes ou ne présentèrent que des réactions inflammatoires banales. Il est vrai que certains de ces échecs peuvent être attribués en partie à l'emploi, ignoré de M. Simpson, d'une huile phéniquée, susceptible de détruire le virus variolique. Quelques autres animaux eurent quelques nodules, papules, ou vésicules; mais en éliminant quelques sujets qui moururent de peste bovine, on constate qu'en définitive, une seule expérience fut couronnée de succès.

Il s'agissait d'un veau sur lequel l'inoculation le 4 mars 1892, de pulpe variolique prélevée au 5^e jour de l'éruption, détermina l'éclosion de neuf vésicules le 7^e, le 10 et le 11^e jour. Un second et un troisième animal, inoculés l'un avec la lymphe prélevée le 7^e jour, l'autre avec celle du 10^e jour, présentèrent une éruption vaccinale typique.

La lymphe que fournit le 2^e veau fut récoltée le 5^e jour et inoculée à un enfant avec plein succès. De ce premier enfant on en inocula deux autres, dont les éléments vaccinaux furent, 6 jours après, transmis à un veau. La pulpe qu'il fournit, 122 jours plus tard, fut broyée, mêlée à de la lanoline et enfermée dans des tubes cachetés. Un échantillon en fut adressé

à M. Klein qui l'utilisa sur 2 veaux. Le succès fut si concluant qu'il n'hésita pas à inoculer 3 enfants. On suivit ces enfants pendant plusieurs semaines ; jamais on ne constata la moindre différence entre l'évolution de leurs boutons vaccinaux et celle qu'aurait produite la lymphé vaccinale ordinaire. On employa donc cette lymphé à la vaccination courante.

Encouragé par le succès de Simpson qu'il venait de contrôler, M. Klein résolut de tenter à son tour, la transformation variolo-vaccinale.

Ayant reçu de l'hôpital maritime de Londres du virus variolique, il l'inocula à un veau par plusieurs incisions cutanées. Le 4^e jour, plusieurs d'entre elles étaient gonflées sans qu'il y eut, à proprement parler, formation de vésicules. On les exprima et on les curetta cependant afin d'obtenir une lymphé qui servit à inoculer un second veau par 24 incisions. Le 5^e jour, 4 d'entre elles étaient boursoufflées et entourées d'un aréole ; mais là encore, il n'y a pas trace de vésiculation. Mêmes opérations et mêmes résultats sur le veau de troisième passage.

Un quatrième animal fut inoculé, avec la lymphé de troisième génération, à « Lamb's Conduit Street » avec des instruments stérilisés et toutes les précautions aseptiques possibles. Le 7^e jour, le résultat positif de l'inoculation n'était pas douteux, bien que, dans ce cas encore, il n'y eut pas de vésiculation. Cette lymphé de 4^e génération portée sur le bras d'un enfant, engendra des boutons vaccinaux typiques. Le 15^e jour, on préleva un peu de cette lymphé pour la mélanger à une solution saline et l'inoculer à un veau. Le succès fut

complet. La lymphe de ce veau servit à vacciner deux enfants : là encore, vaccine typique qui fut le point de départ d'une souche vaccinale parfaite.

En 1897 et 1898, MM. Riesel et Wasilewski (51) inoculèrent 3 veaux dans l'Institut vaccinal de Halle a/S. Il est vrai que dans l'espoir d'éviter toute possibilité de contamination accidentelle, ils chargèrent un spécialiste de désinfecter chaque fois l'étable aux vapeurs de formol et de renouveler cette opération 10 jours après.

En 1897, ils inoculèrent 2 veaux âgés de 3 semaines avec de la semence variolique humaine. Le premier ne réagit presque pas ; l'autre présenta, à côté d'une éruption papuleuse discrète, une pustule dont la lymphe fut récoltée le 7^e jour, en même temps que les éléments papuleux. Une inoculation vaccinale pratiquée le 11^e jour, avec de la lymphe humaine, fut, sur le premier animal, couronnée de succès. Le second eut une éruption de 37 pustules isolées absolument typiques qui commençaient déjà à se dessécher le 5^e jour. Si cette inoculation avorta partiellement, c'était évidemment parce que la variolisation précédente avait créé un certain degré d'immunité ; mais une pustule unique avait été impuissante à créer l'immunisation totale. Dix jours seulement après l'inoculation variolique, la rétro-vaccine qui s'était ainsi développée produisit sur le veau auquel on l'inocula des chapelets de pustules.

La semence variolique, pustule et papules conservées séparément, fut glycinée aussitôt après la récolte. La lymphe qui provenait de la pustule fut inoculée, 4 jours après, à un nouvel animal. Le 5^e jour, celui-ci pré-

senta une éruption pustuleuse qu'on récolta immédiatement ; or le lendemain, apparurent de nouveau quelques pustulettes qui se desséchèrent rapidement. Cette lymphe de 2^e génération, inoculée à un autre veau, engendra de belles pustules qu'on récolta le 5^e jour.

Après un 4^e passage sur le veau, cette variolo-vaccine fut, l'année suivante, inoculée à l'homme. Sur l'animal, cette lymphe s'était toujours comportée comme une pulpe vaccinale ordinaire ; le résultat fut le même sur l'homme.

Des échantillons envoyés aux Directeurs des Instituts vaccinaux allemands, leur permirent de confirmer ces résultats.

La 3^e expérience fut faite le 16 juin 1898. Elle porta sur un veau qui fut variolisé avec une semence recueillie au mois d'avril, sur une variole discrète. Le 6^e jour, les stries d'inoculation étaient cicatrisées. Cependant lorsque l'animal fut revacciné le 24 juin avec de la lymphe humaine, il n'en résulta que de rares pustules, petites et sèches, reposant sur des incisions enflammées. Les endroits inoculés en surface étaient couverts d'une croûte plate et sèche. Il était évident que la première inoculation avait influencé la réceptivité vaccinale de cet animal.

En résumé, sur 3 animaux inoculés, un seul a présenté une pustule unique, qui, inoculée à l'homme en 4^e génération, devint l'origine d'une souche variolo-vaccinale couramment employée à Halle depuis cette époque. De ce résultat, M. Riesel se croit autorisé à conclure que « contrairement à ce que prétendent les expérimentateurs français, il paraît démontré que la variole inoculée aux

bovidés, se transforme en vaccine. Les souches variolo-vaccinales obtenues ainsi ne diffèrent en rien, dès leur origine, des souches vaccinales cultivées dans les Instituts allemands depuis de longues années. »

Les autres essais de transformation variolo-vaccinale, qui furent faits pendant les années 1897 et 1898 dans les Instituts vaccinaux, en particulier à Berlin, à Oppeln et à Hambourg, ont tous échoués.

Au Congrès vaccinal (16) qui se tint à Dusseldorf en septembre 1898, M. E. Meder annonça qu'il venait de réussir une nouvelle expérience. Une petite épidémie de variole s'étant déclarée, au printemps, à Bruch, près de Recklinghausen, on lui avait envoyé, en juillet et août 1898, un peu de virus variolique. Après l'avoir glycérimé, il s'empressa de l'inoculer à 2 veaux par des scarifications, des incisions en grille et des dénudations. Le premier animal fut variolisé dans l'Institut vaccinal même, le second dans une étable étrangère et sur une table spéciale afin d'éviter toute contamination accidentelle. La récolte fut faite le 4^e jour et le produit, dilué dans de la glycérine, fut inoculé à un veau. Cette lymphé de 2^e génération servit à vacciner des enfants. Ceux-ci eurent des pustules d'inoculation typiques que n'accompagna jamais aucune éruption générale. Il est cependant à remarquer que la lymphé, inefficace au moment de la récolte, ne devint active que 6 semaines après.

M. Meder pense donc que, s'il convient de récolter et de diluer la lymphé variolo-vaccinale de bonne heure, il ne faut l'employer que quelque temps après.

Cette communication fournit à M. Freyer l'occasion de rappeler qu'à diverses reprises, il avait constaté qu'un séjour de 8 jours à la glacière était susceptible d'activer une lymphé jusque-là inefficace pour le veau.

En 1899, M. Stumpf recourut à un procédé nouveau : au lieu d'employer la semence variolique elle-même, il inocula le produit de sa culture. Cette expérience fut rapportée, en 1900, au Congrès vaccinal d'Aix-la-Chapelle (17).

Vers la fin de l'année 1899, le Prof^r Nakanishi (46) demanda à M. Stumpf de mettre à sa disposition 2 veaux afin de leur inoculer la culture pure d'un bacille qu'il avait constamment trouvé dans la lymphé vaccinale. Le résultat fut négatif : ni éruption, ni immunisation.

M. Stumpf était incrédule ; cependant, l'occasion s'étant présentée de cultiver de la lymphé variolique qu'on lui avait envoyée d'Italie, il y trouva le bacille de Nakanishi. Après l'avoir repiqué sur bouillon, il décida de l'inoculer, à tout hasard, à un veau, à l'aide de scarifications cutanées. Les premiers jours, le champ opératoire resta vierge ; mais le 3^e jour, apparurent deux pustules situées, l'une dans la région inguinale droite, l'autre sur le côté droit du scrotum. Huit jours après, on récolta la lymphé qui fut glycinée et placée dans la glacière. La petite érosion qui en résulta se couvrit d'une croûte qui, arrachée quelques jours après, laissa voir une profonde ulcération qu'on ne pouvait s'empêcher de comparer à une cicatrice de variole.

La contre-épreuve vaccinale, malgré la qualité et la diversité des lymphes employées, fut négative.

La lymphe variolo-vaccinale recueillie sur le premier veau fut reportée, par incisions et piqûres, sur un deuxième animal. Le 4^e jour, les points inoculés prirent une teinte argentée absolument spéciale.

Sur l'emplacement des pustules récoltées au 8^e et au 9^e jour, siégeaient de petites ulcérations qui se couvrirent de croûtes d'une largeur et d'une épaisseur anormales. En même temps, la température s'éleva. Les ganglions inguinaux s'engorgèrent, l'état général devint rapidement mauvais, l'appétit diminua et, les croûtes laissant sourdre un pus fétide, on décida d'abattre et d'incinérer l'animal.

Malgré la virulence qu'il lui supposait, M. Stumpf inocula à 14 enfants cette lymphe variolo-vaccinale de deuxième génération. En agissant ainsi, il se proposait de vérifier si, entre la variole initiale et la vaccine vraie que, d'après les expériences de Fischer, on obtient dès la 4^e génération, il n'existait pas une maladie intermédiaire.

Des médecins, à la demande du Pr Zeitz, de la Polyclinique des Enfants de Munich, acceptèrent de visiter chaque jour, douze de ces enfants. M. Stumpf se réserva de surveiller lui-même les deux autres. Les observations concordèrent exactement. Jusqu'au 6^e jour, pas de fièvre. Le 7^e jour, la fièvre monta, sans jamais dépasser 39° 8. Au 10^e jour, elle tomba. Elle avait donc évolué comme la fièvre vaccinale et s'était accompagnée d'un léger état saburral des voies digestives. Quant aux pustules d'inoculation, elles évoluèrent comme des pustules vaccinales. Dans quelques cas, il y eut en plus sur le corps une éruption générale papuleuse discrète. Un seul enfant eut

une éruption serrée ; mais d'après la mère, il en avait été de même de ses autres enfants, lors de précédentes vaccinations.

De ces faits, M. Stumpf conclut qu'à la 2^e génération, le virus variolique est déjà transformé en lymphé vaccinale homogène. Il en aurait été de même, à son avis, s'il avait employé la lymphé des grandes pustules de première génération.

Les pustules vaccinales des enfants servirent à rétro-vacciner des veaux. Même, fortement délayée, cette lymphé montra une activité remarquable. Les pustules qu'elle donnait ne mûrissaient qu'au 6^e jour et étaient d'une taille, d'une couleur et d'une turgescence exceptionnelles.

La lymphé variolo-vaccinale de 2^e génération engendra sur le veau de magnifiques pustules dont certaines atteignaient 1 centimètre de diamètre. Cette souche, après 9 passages, garda une activité remarquable dans le service courant de l'Institut vaccinal.

Par ailleurs, M. Stumpf envoya un échantillon de la lymphé de 2^e génération aux Directeurs des Instituts vaccinaux de Hambourg, Stettin, Weimar, Carlsruhe, Halle et Dresde, en les priant de l'inoculer à des animaux. Partout elle fournit des pustules d'une taille et d'une beauté exceptionnelles. Il en fut de même, plus tard, dans les Instituts de Buda-Pesth, Leipzig et Bernburg. A Hambourg, M. Voigt s'inocula lui-même la lymphé de 3^e génération et le Dr Klingenberg, celle de 4^e génération. Ils eurent, l'un et l'autre, une réaction qui fut intense, mais non anormale. Après plusieurs passages, M. Voigt mélangea la variolo-vaccine de Munich

à la vieille souche variolo-vaccinale de Hambourg. Le succès fut complet. On obtint ainsi une lymphé qui présentait tous les caractères qu'avait eu autrefois la souche de Hambourg : mûrissement plus lent des pustules, virulence plus grande, durée de conservation plus longue, etc.

Cette première expérience ne resta pas isolée.

C'est ainsi que M. Nakanishi tenta, sur le veau, une nouvelle inoculation de son bacille vaccinal qu'il avait, entre temps, repiqué trois fois sur gélose. Ce fut un plein succès. Seule, la proximité trop grande des stries d'inoculation empêcha la formation de larges pustules. La lymphé que l'on recueillit servit à inoculer, en 2^e génération, un autre animal. Il eut une éruption vaccinale irréprochable puisque la pulpe qu'on en retira, reportée sur trois enfants, donna des boutons vaccinaux typiques. Il était cependant hors de doute que les cinq repiquages, dont trois sur gélose de la culture microbienne, avaient modifié d'une façon fâcheuse l'évolution des pustules. On décida donc d'abandonner cette souche vaccinale.

Quelques autres tentatives restèrent vaines. C'est ainsi qu'on ne produisit ni éruption, ni immunisation par l'inoculation, soit du produit de la culture, suivant le procédé de Lœffler, du sang de l'animal qui avait fourni la souche variolo-vaccinale, soit d'une émulsion faite avec les ganglions inguinaux de l'animal inoculé en 5^e génération.

D'ailleurs on venait de s'apercevoir que les micro-organismes de Nakanishi existaient normalement sur la peau de l'homme et sur celle des bovidés. On fut donc

conduit à admettre que la transmission *variolique* avait été accidentelle, ce qui, entre autres choses, prouvait la résistance considérable du virus variolique.

M. Stumpf avait donc obtenu, par l'intermédiaire d'une culture microbienne non spécifique, une souche variolo-vaccinale douée de qualités et de caractères spéciaux qui la différenciaient nettement de la rétro-vaccine que l'on cultivait jusqu'alors à Munich.

M. Voigt cite, parmi les travaux qui, en 1900, furent publiés sur la variolo-vaccine, l'observation que M. Rumpel rapporta à la Société des médecins de Hambourg (53).

En réalité, ce fut accessoirement et pour vérifier la spécificité possible d'un streptocoque qu'il avait isolé chez des varioleux que M. Rumpel inocula au veau (par incisions cutanées, injections sous-cutanées ou ingestion dans du lait) une culture pure de ce microbe. Aucune éruption ne se produisit ; mais l'animal inoculé par la peau, se montra ultérieurement réfractaire à la vaccination qui, chez les deux autres, donna au contraire un résultat satisfaisant.

En 1901, M. Monckton Copeman (23) reprit ses expériences de variolisation des bovidés et des singes. Il tenta de nouveau, comme il l'avait fait autrefois, d'inoculer directement la semence variolique au veau. Les quatre essais qu'en 1901, il fit de nouveau à l'Institut Brown pour éviter la contamination vaccinale, restèrent sans résultat. C'est pourquoi, se basant sur des considérations théoriques, il lui parut, opinion qui avait été autrefois celle de Eilerts de Haan, et aussi celle de M. Voigt dont il ne connut d'ailleurs les travaux que lorsque les siens

touchaient à leur fin, que la pustule variolique ancienne était l'élément de choix pour varioliser les bovidés. Ayant appris qu'en Nubie et dans quelques parties des Indes se pratiquait encore la variolisation, M. Copeman chercha à se procurer un échantillon de cette lymphe variolique primaire. Après une attente vaine, il résolut, faute de mieux, d'employer à cet usage la pustule d'inoculation du singe dont ses expériences de 1892 lui avaient montré la facilité de production. Ces recherches, parfois interrompues faute de matériaux d'étude, commencèrent en 1898. La lymphe variolique qu'il employa avait des origines diverses. On l'obtenait, au début, en ponctionnant les vésiculo-pustules. Ce procédé un peu pénible fut abandonné et ultérieurement ce fut sur les cadavres qu'à l'aide d'une curette de Volkmann, on recueillit la semence variolique. Quel qu'ait été le procédé de récolte, on broyait soigneusement cette pulpe en lui ajoutant, petit à petit, un mélange de glycérine et d'eau salée physiologique ; puis après un examen bactériologique, on la mettait au frais jusqu'au moment de l'emploi.

Les singes employés furent des macaques ; au début on les variolisait au bras ou à la cuisse ; plus tard on les inocula de préférence sur le dos. Chez les singes âgés de 1 an, les éléments éruptifs arrivaient à maturité vers le 8^e jour ; chez les sujets plus jeunes, l'évolution fut plus rapide. C'était donc, suivant les cas, du 5^e au 8^e jour que l'on grattait les pustules avec un scalpel ou une curette. Le produit que l'on en obtenait, était traité comme la pulpe variolique humaine ; cependant, lorsqu'on devait l'inoculer immédiatement, on n'ajoutait pas de glycérine.

L'inoculation au veau de cette pulpe primaire se fit après plusieurs passages sur le singe, suivant les procédés habituels. L'inoculation fut faite dans les locaux du Government Vaccine Establishment; mais des précautions furent prises pour éviter tout contact entre les veaux variolisés et ceux qui servaient aux travaux courants de l'Institut vaccinal.

Un garçon spécial fut affecté aux animaux d'expérience et les instruments qui servirent à l'inoculation des enfants, des veaux et des singes furent toujours au préalable bouillis ou flambés.

En général, le premier passage du singe sur le veau ne donna que des résultats médiocres, et ce ne fut qu'après 2, 3 ou 4 passages que l'on obtint une pustule vaccinale typique. M. Copeman s'inocula lui-même et vaccina quelques enfants avec ces nouvelles souches variolo-vaccinales, mais il ne s'en servit pas d'une manière courante.

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

PREMIÈRE SÉRIE

Expériences sur les singes. — 21 février 1898. — On reçoit des échantillons de lymphé variolique provenant du Medical officer of Health de Middlesborough. Ils ont été prélevés sur sujets âgés de 20, 27 et 34 ans, qui, tous, ont été vaccinés dans leur enfance.

1^{er} avril. — Dans l'Institut Brown, inoculation d'un singe avec l'émulsion variolique préparée le 21 février 1898. Après avoir rasé et aseptisé la peau, on pratique 5 incisions linéaires sur le bras gauche et 14 sur l'abdomen. Le singe est isolé dans un local particulier et le garçon qui le soigne est vacciné par mesure de précaution.

5. — Toutes les incisions au bras et à l'abdomen ont pris.

8. — Formation de pustules sur toutes les incisions du bras et sur la plupart de celles de l'abdomen. Le singe est endormi pendant que l'on procède à la récolte. Le produit de grattage (0 gr. 6), mélangé au sextuple de son poids d'une solution aqueuse de glycérine à 50 %, est conservé dans des éprouvettes stérilisées.

13. — Le singe paraît en bonne santé. Toutes les incisions sont guéries. Pas d'éruption générale.

Expérience sur les veaux. — 9 avril. — Dans l'Animal Vaccine Establishment, M. Scott inocule le produit du singe précédent à un veau sur 2 dénudations, et 56 incisions dont 12 au scrotum et 44 au périnée et à l'abdomen. Les incisions ont été faites avec un scalpel stérilisé.

12. — (72 heures). — Aucune réaction.

14. — (120 heures). — Toutes les incisions de scrotum et 4 parmi celles de l'abdomen semblent prendre. Les incisions du périnée sont intactes. Grande pustule sur la dénudation supérieure. On gratte cette pustule ainsi que les éléments signalés sur le scrotum et l'abdomen. Ce produit est immédiatement inoculé au scrotum et à l'abdomen du veau n° 2.

19. — Tous les points d'inoculation, excepté deux incisions à l'abdomen, sont le siège d'une éruption pustuleuse. Grattage des pustules. Le produit ainsi obtenu est immédiatement inoculé au veau n° 3 par des incisions périnéales, scrotales et abdominales.

24. — Toutes les incisions ont bien pris ; éruption vaccinale typique qui sert à inoculer, ce même jour, 6 enfants.

1^{er} mai. — Les enfants sont présentés à la visite. Toutes les inoculations ont pleinement réussi. Evolution normale.

Un mois plus tard, on apprend par les parents que l'évolution de la pustule vaccinale fut absolument normale.

DEUXIÈME SÉRIE

Expériences sur les singes. — 3 mars 1890. — M. Copeman prélève lui-même au West Ham Borough Hospital, à Dogenham, du

virus variolique sur le cadavre d'un homme de 56 ans mort depuis 24 heures. Le produit, placé dans de petites éprouvettes, est conservé à la glacière.

5 mars. — Après prélèvement de quelques fragments épithéliaux destinés à un examen histologique, on mélange la pulpe variolique (0 gr. 25) avec le double de son poids d'une solution aqueuse glycinée à 50 %. Une partie du produit ainsi obtenu est conservé dans des tubes de verre jaune; le reste est, à l'Institut Brown, inoculé le jour même, par 12 incisions, sur le dos d'un singe.

8. — L'inoculation a réussi : les incisions commencent à se boursoufler et l'ensemble prend l'aspect d'une éruption vaccinale de même âge.

12. — Eruption parfaite; le bord des pustules est un peu irrégulier; au milieu de chaque incision commence à se former une croûte. Pas d'éruption générale. On respecte les éléments supérieurs afin de suivre leur évolution; mais on récolte les pustules les plus inférieures. Le produit ainsi obtenu est glyciné et inoculé au singe n° 2 et à un veau, de la même façon que précédemment.

19. — L'éruption du singe n° 2, n'est pas aussi belle que celle du singe n° 1; les pustules ne sont pas aussi bien circonscrites, peut-être en raison de l'indocilité de l'animal. Récolte du contenu des pustules qui est dilué dans une solution aqueuse de glycérine. Une partie du produit ainsi obtenu est inoculé, ce même jour, sur le dos du singe n° 3 par 10 incisions linéaires.

26. — Résultat parfait. Récolte du contenu des pustules, que, par mégarde, l'on dilue dans 15 fois son poids de glycérine aqueuse. Une partie du produit ainsi obtenu est inoculé le même jour par 12 incisions sur le singe n° 4.

2 avril. — Résultat parfait, malgré le délayage anormal du produit d'inoculation. Grattage, broiement et addition de glycérine.

Expériences sur les veaux. — 12 mars. — Inoculation, suivant la méthode en usage au Government Establishment, au veau n° 1, de la pulpe récoltée sur le singe n° 1.

16. — Boursoufflement et légère rougeur des stries d'inoculation.

17. — Apparition de quelques petites pustules dont le Dr Fremlin inocule le contenu au veau n° 2.

21. — Toutes les stries d'inoculation sont boursoufflées et en voie de pustulisation. Cependant l'aspect vaccinal n'est pas assez typique pour qu'on ose déjà inoculer cette lymphé à des enfants.

Par suite de circonstances imprévues, on est obligé d'abandonner cette série d'expériences.

TROISIÈME SÉRIE

Expériences sur les singes. — 25 février 1901. — Dans l'Institut Jenner, inoculation à un macaque de taille moyenne, d'une petite quantité de pulpe variolique glycerinée prélevée sur des cadavres, par le Dr Thomson de l'hôpital du Belvédère, à Glasgow. Même procédé d'inoculation que précédemment. Incisions très superficielles, car le scalpel qui a été flambé à plusieurs reprises, coupe mal.

4 mars. — Résultat positif, mais inférieur à celui qui a été obtenu sur le singe de la 1^{re} série d'expériences ; seules les incisions trop superficielles n'ayant pas pris, on peut admettre que la différence des résultats est due en partie à l'imperfection de l'inoculation. Nulle part il n'y a de pustules bien nettes ; les incisions, couvertes d'une croûte peu épaisse, sont entourées de papules rougeâtres. Récolte, broiement et addition d'une petite quantité d'eau salée à 7/1000.

Singe n° 2. — Inoculé le même jour avec la pulpe émulsionnée prélevée sur le singe précédent. Même procédé d'inoculation.

16. — Toutes les inoculations ont pris. Pustules un peu mieux formées que sur le singe n° 1. Récolte, broiement et addition d'une petite quantité d'eau salée physiologique.

Singe n° 3. — Inoculé immédiatement sur le dos avec la pulpe prélevée sur le singe n° 2. Très jeune animal difficile à raser en raison de la finesse de sa peau.

18. — Toutes les incisions ont pris ; elles sont couvertes de

larges pustules blanchâtres que l'on exprime pour en prélever la lymphe. Broiement et addition d'une solution saline. Une petite quantité de ce produit est immédiatement inoculé au singe n° 4 ; le reste, additionné de glycérine et enfermé dans des tubes, est conservé à la glacière pour les expériences sur les veaux.

23. — Sur le singe n° 4, l'inoculation, en raison peut-être de l'âge avancé de l'animal, a moins bien pris que sur le n° 3. On abandonne l'expérience.

20 avril. — Vaccination du singe n° 3 avec de la lymphe ordinaire d'activité connue.

27. — Résultat négatif, preuve de l'immunisation complète de l'animal.

Expériences sur les veaux. — 22 mars. — Inoculation du veau n° 1 dans les locaux Government Animal Vaccine Establishment avec une petite quantité de l'émulsion pustuleuse glycinée, récoltée sur le singe n° 3.

27. — Grattage à la curette de Volkmann de quelques pustulettes qui se sont formées le long des incisions. Addition de glycérine au produit ainsi obtenu.

29. — Inoculation au veau n° 2, par trois longues incisions, du produit recueilli le 27 mars sur le veau n° 1.

3 avril (5^e jour). — Belles pustules sur les 3 incisions. Récolte de 0 gr. 37 de pulpe. Broiement et addition de glycérine.

24. — Inoculation au veau n° 3 du produit récolté le 3 avril. 36 incisions au scrotum et à l'abdomen.

29. — Toutes les incisions ont pris ; elles sont entourées d'une aréole rouge. Récolte, addition de glycérine et conservation à la glacière.

3 octobre. — Inoculation à un veau, dans les locaux de l'Institut Jenner, de 4 cent. cubes de l'émulsion fabriquée le 29 avril. Nombreuses incisions linéaires sur presque tout l'abdomen suivant la méthode employée dans le Government Establishment.

8. — Aucune différenciation possible avec une éruption vaccinale ordinaire. Récolte de 68 grammes de lymphe et addition de glycérine. Ce même jour, inoculation à plusieurs veaux de cette émulsion.

On obtint ainsi une lymphé qui, d'une façon continue, donna d'excellents résultats, aussi bien sur les enfants que sur les animaux. Cependant elle ne fut jamais employée d'une façon courante et le reste fut détruit.

QUATRIÈME SÉRIE.

Expériences sur les singes. — 29 avril 1901. — Inoculation, à l'Institut Jenner, d'un jeune singe par 12 incisions linéaires sur le dos préalablement rasé. La pulpe variolique a été envoyée par le Dr Thomson, de l'hôpital du Belvédère, à Glasgow.

4 mai (120 heures). — Résultat si parfait qu'on exprime immédiatement le contenu des pustules qui couvrent les incisions.

Ce même jour, inoculation du singe n° 2, avec ce produit broyé et émulsionné dans un mélange, par parties égales, de glycérine et d'eau salée.

9 (120 heures). — Toutes les incisions ont pris; les pustules sont plus belles que sur le singe n° 1. Récolte, broiement et addition de glycérine.

Ce même jour, inoculation, avec une partie de cette émulsion, du singe n° 3 par 8 incisions. Le reste, enfermé dans des tubes capillaires, est adressé le 15 mai au Dr Fremlin, afin d'expérimenter l'activité de cette lymphé à l'A. V. E.

13. (120 heures). — Eruption pustuleuse nette le long de toutes les incisions qui, au milieu, sont recouvertes d'une mince croûte. Elle est qualifiée de « très belle » par les Drs Blaxall et Fremlin. Récolte, broiement et addition de glycérine.

Une partie de cette récolte est inoculée le même jour au singe n° 4. Le reste est donné au Dr Fremlin en vue d'expériences à l'A. V. E.

18. — Résultat satisfaisant sur le singe n° 4. Récolte, broiement, addition de glycérine et conservation à la glacière dans des tubes capillaires.

Faute de singes, cette série fut interrompue.

Expériences sur les veaux. — 8 mai. — Inoculation dans l'A. V. E. du veau n° 1 avec le produit pustuleux du singe n° 4.

13. — Note du Dr Blaxall : « Pas de formations pustuleuses. Boursoufflement léger des incisions ».

15. — Le Dr Fremlin utilise dans l'A. V. E. le produit des singes n° 2 et 3 à l'inoculation de 2 veaux.

20. — Résultat positif de l'inoculation de ces deux animaux, mais supérieur chez l'animal inoculé avec la pulpe du singe n° 3. Récolte de cette lymphe dont une partie est conservée et l'autre envoyée au Directeur technique médical de l'Institut Jenner en vue d'autres expériences.

26. — Inoculation d'un veau dans les locaux de l'A. V. E. avec l'émulsion de la pulpe de 2^e génération du singe n° 3.

31. — Le long de toutes les incisions, éruption pustuleuse impossible à différencier d'une éruption engendrée par la lymphe ordinaire du Government Establishment.

Les résultats de même ordre obtenus précédemment dispensaient de renouveler les inoculations aux enfants. Mais M. Copeman s'inocula lui-même et obtint un résultat parfait.

Les expériences de M. Copeman prouvent, à son avis, que, si l'inoculation au veau de la lymphe variolique humaine, est le plus souvent négative, il n'en est pas de même de la pulpe variolique primaire du singe. Celle-ci détermine, en 2^e et 3^e générations, une éruption vaccinale dont la lymphe, reportée sur l'enfant, détermine des boutons vaccinaux. Ces résultats le confirment dans l'opinion que le cow-pox, à l'époque de Jenner, dérivait vraisemblablement d'une forme atténuée de la variole humaine.

Pendant qu'en Angleterre, M. Copeman poursuivait ses recherches sur la variolisation des singes et des bovidés, en France, MM. Roger et P.-E. Weil (52) tentaient eux aussi la variolisation du singe et, première expérience de cette sorte, la variolisation du lapin.

Leurs expériences portèrent sur 9 animaux, macaques ou makis. Quatre de ces singes furent inoculés avec du pus de variole : deux, par scarifications, qui eurent, aux points d'inoculation, de belles pustules, deux, par injection sous-cutanée, qui ne présentèrent aucune manifestation morbide.

Dans une deuxième série d'expériences, l'inoculation fut pratiquée avec du sang de variole hémorrhagique. Chez un singe auquel on fit 10 scarifications, on vit se développer 4 petites pustules qui évoluèrent en 12 jours. Quatre autres animaux furent injectés sous la peau : l'un d'eux succomba à une infection streptococcique, les autres ne présentèrent aucun phénomène morbide.

Ainsi, l'inoculation au singe de pus ou de sang de varioleux peut, ou provoquer le développement de pustules caractéristiques, si l'on emploie la méthode des scarifications, ou ne produire aucun trouble apparent, quand l'inoculation est faite sous la peau.

Ces divers animaux furent vaccinés trois semaines après. Cette épreuve démontra que le pus variolique, injecté sous la peau ou introduit par scarification, diminue la réceptivité du singe, sans la supprimer complètement ; tandis que le sang de varioleux, injecté sous la peau, peut, si la dose est suffisante, conférer l'immunité.

MM. Roger et P.-E. Weil se servirent également des singes pour contrôler l'action de la variole sur le lapin.

La variolisation du lapin peut être obtenue avec du pus variolique injecté sous la peau ou dans les veines, ou encore déposé dans les narines. Les résultats sont susceptibles de varier quelque peu avec la virulence de

la semence variolique et avec la résistance du lapin. Cependant, dans la majorité des cas, l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse de pus variolique privé de germes adventices, détermine une véritable septicémie rapidement mortelle.

Dans certains cas, l'inoculation sous-cutanée de pus ou de sang variolique, provoque une éruption papuleuse comparable à celle que l'on observe dans la variole du nouveau-né. Mais dans tous les cas, il existe, preuve de la réussite, une mononucléose sanguine et une réaction de la moëlle osseuse, comparables à celles qu'on observe chez l'homme, au cours de la variole.

Par ailleurs, le sang ou le pus, prélevé le 4^e jour et inoculé au singe, confère à cet animal une immunisation vis-à-vis de la vaccine, tantôt presque absolue, tantôt assez minime, malgré l'apparition caractéristique de la mononucléose sanguine variolique. Dans quelques cas, l'inoculation d'une grande quantité de sang peut entraîner la mort du singe avec réaction myéloïde et normoblastique du sang. Inoculé à d'autres, le sang de l'animal mort peut provoquer une immunité absolue. La variole est donc inoculable aux lapins et le sang de ces animaux se comporte comme le sang des varioleux : il peut être assez virulent pour entraîner la mort ; ordinairement il confère une immunité partielle ou absolue.

Au congrès de Carlsbad (18) en 1902, aucun fait nouveau ne fut apporté, concernant la variolo-vaccine.

Une tentative nouvelle de M. Freyer (30) ne fut qu'un demi-succès. Le procédé était neuf. Un peu de pulpe

variolique glycérinée, prélevée le 11 avril 1902, fut laissée à la glacière pendant deux mois. On en introduisit alors une partie dans un œuf de poule; le lendemain on recommença l'opération avec un autre œuf et ainsi, chaque matin, pendant 8 jours. Les œufs inoculés étaient mis à l'étuve à 37°. Dix jours après le début de l'opération, on préleva une partie du contenu de chaque œuf et on l'inocula séparément sur la peau de plusieurs veaux. Quelques nodules apparurent 4 ou 7 jours après sur certains des champs inoculés. Ces éléments évoluèrent et donnèrent le 9^e jour, de belles pustules de 8 à 10 millim. de long et de 5 1/2 à 8 millim. de large, entourées d'une collerette et reposant sur une base indurée. La récolte en fut faite le 10^e jour. Vingt-six jours après, cette pulpe fut inoculée à un deuxième veau. Elle détermina, sur quelques-unes des stries d'inoculation, une traînée pustuleuse peu caractéristique; les autres incisions se couvrirent de croûtes et se cicatrisèrent. On choisit les éléments les mieux développés pour en recueillir la lymphe, que, 9 jours après, on reporta sur un troisième veau. Sur ce dernier animal, la semence, manifestement dégénérée, fournit seulement quelques croûtelles qu'on tenta vainement d'inoculer à un enfant.

Cette expérience fut faite dans l'Institut vaccinal de Stettin.

L'année suivante, en 1903, M. Chaumier, (8) directeur de l'Institut vaccinal de Tours, communiqua à l'Académie de médecine, le résultat d'une inoculation variolique qu'il avait réalisée en 1901.

Frappé de ce fait que toute la difficulté réside dans l'obtention de la première pustule variolo-vaccinale, M. Chaumier attribue la plus grande partie des échecs à l'insuffisance de la voie de pénétration et au peu de virulence du produit d'inoculation.

Il faut de préférence choisir un cas bénin de variole, car si, comme tout le fait supposer, il en est de même de la variole et de la vaccine, « c'est le sujet qui a le « moins de fièvre qui fournit le produit le plus virulent ».

On doit éviter de prélever la pulpe trop tardivement et ne pas se contenter de recueillir la lymphe contenue dans la pustule. De plus, pour vaincre la résistance d'un organisme animal envers une maladie qui lui est peu habituelle, il est nécessaire d'employer une grande quantité de virus.

C'est pour appliquer ces données que M. Chaumier tente à son tour une expérience. Une petite épidémie de variole qui vient d'éclater à Tours, lui permet de prélever lui-même, sur trois malades légèrement atteints, de la pulpe variolique jeune qu'il additionne de glycérine pour la conserver. Quatre mois après, il fait une première inoculation, mais « sachant d'une part la difficulté qu'il y a à réussir l'inoculation directe sur la vache, et d'autre part que Jenner prétendait que le cheval avait servi d'intermédiaire entre la variole humaine et le cow-pox » il inocule, faute d'un cheval, un âne. Afin de largement ouvrir la voie au virus, il fait au flanc droit, deux longues plaques de scarifications. Entre elles, il dispose un grand nombre de coupures et de piqûres, afin de pouvoir suivre le développement des pustules isolées, s'il en naît sur ces points.

La plaque supérieure et les coupures sont largement ensemencées ; la plaque inférieure, au contraire, reçoit seulement la glycérine, qui a servi à conserver la pulpe.

Le 3^e jour, on constate un léger œdème de la plaque supérieure qui augmente le 5^e jour, persiste encore au 7^e en même temps que se forment quelques croûtes couleur sucre d'orge. Le 9^e jour, elles augmentent, ce qui prouve qu'il s'est produit, sinon des pustules, au moins des lésions ressemblant au vaccin. Aussi tente-t-on une récolte.

« Avec la curette on gratte la plaque supérieure. Sur la partie postérieure à l'endroit où sont les croûtes résultant du suintement, l'épiderme se laisse enlever sur la moitié de la surface environ, car il y a des points où l'inoculation n'a rien produit. Les surfaces où la variole a pris et les parties saines forment des contours géographiques. Il y a donc des lésions confluentes sur beaucoup de points. Sur la partie antérieure de la même plaque il y a beaucoup moins de lésions d'inoculation. Sur la moitié postérieure de la plaque inférieure, il n'y a que 3 ou 4 boutons isolés, sortes de papules très petites que seule la curette décèle. »

La lymphe ainsi récoltée est additionnée de glycérine et conservée dans un flacon. Le 5 mai 1902, près de 40 mois après, on inocule à une génisse cette pulpe d'âne variolisé. Sur des nombreuses plaques, scarifiées, on fait un large ensemencement. Cinq jours après, on procède à la récolte. Sur chaque plaque, il y a de belles pustules vaccinales en nombre variable de 2 à 50. Il y a même, en divers endroits, sur des places non inoculées, de nombreuses pustules spontanées, isolées ou groupées dont

certaines sont plus longues que celles obtenues d'ordinaire par la vaccination.

La récolte fournit 75 gr. de pulpe glycinée. Le 7^e et le 8^e jour, se font de nouvelles poussées éruptives. Le 9^e jour, on remarque une pustule sur la lèvre supérieure. Le 10^e jour, les pustules sont couvertes d'une croûte ombiliquée, qui tombe vers le 28^e jour.

Quelques mois après, l'examen de cette génisse montre encore des cicatrices d'autant plus apparentes qu'en bien des points, le poil est rare.

Le 3^e passage ne présente aucune particularité, sinon la confluence des pustules qui est telle que chaque plaque forme une nappe unique, et la présence de quelques éléments surnuméraires. Au 4^e et au 5^e passage, l'évolution est celle d'un très beau vaccin.

En partant de la 1^{re} génisse, une seconde série parallèle à la précédente donne des résultats analogues.

Avec cette souche variolo-vaccinale, MM. Chaumier et J. Rhens (10) inoculent certains animaux dont ils se proposent d'étudier le sérum.

Par ailleurs, persuadé que l'inoculation simultanée de variole et de vaccine est inoffensive en raison de l'immunisation plus rapide que crée la vaccine, M. Chaumier n'hésite pas à inoculer à l'homme, dans ces conditions, son variolo-vaccin de 1^{re} génération. Peut-être en raison de l'âge de cette pulpe, ce fut toujours sans succès. Au contraire, les pulpes des autres générations donnent des résultats difficiles à différencier de ceux que fournit l'inoculation vaccinale pratiquée simultanément.

Ces expériences eurent lieu dans l'Institut vaccinal de

Plessis-les-Tours. Mais toutes les précautions furent prises pour éviter une contamination vaccinale accidentelle pendant l'ensemencement comme pendant la récolte. La salle, où n'avaient été faites antérieurement que de rares vaccinations, fut badigeonnée au chlorure de chaux; la table et les sangles qui, quelques mois avant, lors de la précédente vaccination, avaient été lavées au sublimé, le furent à nouveau; les instruments furent stérilisés par ébullition.

D'ailleurs le variolo-vaccin obtenu présentait au maximum sur la 1^{re} génisse, les caractères différentiels sur lesquels ont insisté tous les auteurs qui se sont occupés de la question : énorme quantité de pustules spontanées apparaissant par poussées successives et, d'autre part, développement inusité de certaines pustules.

Deux ans après, en 1905, M. Chaumier (9) continuant ses travaux, devait également réussir à transformer en vaccine une autre variole, la clavelée. Sacco, au commencement du XIX^e siècle, avait réussi des expériences de ce genre; cependant de l'avis de Nocard et Leclainche, l'inoculation de la clavelée au bœuf et au cheval, reste sans effet. M. Chaumier inocula, le même jour, avec du claveau, une vache, une chèvre et un âne. La vache présenta seulement de l'engorgement ganglionnaire; la chèvre eut des petites tumeurs s'étendant à toute l'épaisseur du derme, et des lésions superficielles très semblables au vaccin; ces dernières existaient seules sur l'âne. Avec le produit du grattage de ces lésions, on inocula quelques jours plus tard la précédente vache et quelques enfants. La vache présenta des pustules en nappe, ayant absolument l'aspect de la vaccine. Quant aux enfants, ils eurent une vaccine régulière: chez les revaccinés récents, cette pulpe, d'origine claveleuse, resta sans résultat; chez les revaccinés anciens, elle donna lieu à des pustules normales.

M. Chaumier se croit donc autorisé à conclure qu'il est facile de transformer la clavelée en vaccine.

Le Congrès réuni à Weimar (19) en septembre 1904, entendit rappeler les nombreux et beaux succès obtenus, depuis le dernier Congrès, dans les Instituts vaccinaux allemands.

M. Blezinger rapporta qu'il avait inoculé le 1^{er} avril 1903, sur le scrotum de deux veaux, la pulpe variolique que venait de lui adresser M. Hauser. Deux jours après, toutes les stries d'inoculation étaient surélevées et rougeâtres ; le 4^e jour, les unes étaient déjà desséchées, tandis que les autres ressemblaient à un véritable cordon de perles. Le lendemain, l'évolution s'arrêtant, on procéda à la récolte.

Vingt six jours après, l'inoculation, en 2^e génération, de deux autres veaux donna le 4^e jour, de belles pustules ovales. On réalisa de même un 3^e et un 4^e passage. La lymphe de cette dernière génération portée sur l'homme, après un vieillissement variable suivant les cas, donna de bons résultats. M. Blezinger en envoya des échantillons dans les divers Instituts vaccinaux. A Pesth, elle fut inoculée à un veau « avec le meilleur succès » ; mêmes résultats à Stuttgart, à Dresde, à Weimar et à Cologne où M. Meder fut frappé de l'évolution de cette souche vaccinale qui apparaissait le 4^e jour et se développait en 24 heures.

M. Blezinger continua à cultiver cette souche variolo-vaccinale en 1904, en inoculant à des animaux les lym-
phes plus ou moins anciennes qu'il avait recueillies l'année précédente en 2^e, 3^e ou 4^e génération. Le résultat fut toujours satisfaisant : le rendement total ou moyen

de la lymphe variolo-vaccinale fut supérieur au rendement de la lymphe vaccinale simple. Mêmes bons résultats pour la vaccination humaine.

M. Klose, qui avait eu un échec en 1892, devait réussir en 1904 par l'inoculation au veau de croûtes varioliques recueillies récemment. Sur les stries d'inoculation apparurent quelques pustules isolées dont la lymphe fut cultivée avec succès en 2^e et en 3^e génération. L'inoculation de cette lymphe à un enfant donna un résultat satisfaisant et servit de point de départ à une souche de véritable rétro-variolo-vaccine. Les veaux variolisés se montrèrent réfractaires à l'inoculation vaccinale.

Les expériences de M. Blezinger furent faites dans un Institut, celles de M. Klose furent exécutées dans une étable séparée de l'Etablissement vaccinal et sur une table neuve.

M. Voigt (60) enfin, renonçant à la transmission directe de la variole humaine aux bovidés et au passage sur le singe, dont la pustule primaire n'avait pas, entre ses mains, paru plus virulente, eût recours au passage par l'organisme du lapin. Après un échec avec du virus variolique provenant de Londres, M. Voigt réussit complètement avec de la lymphe et de la pulpe varioliques, que MM. Pfeiffer et Klose lui avaient envoyées de Flensburg et d'Oppeln.

Ces expériences peuvent se diviser en deux séries.

Avec la lymphe fraîche de Flensburg, M. Voigt inocula 3 lapins, sans obtenir de réactions autres qu'un assez fort érythème. Les animaux furent sacrifiés l'un au 3^e, l'autre au 4^e et le dernier au 5^e jour de l'éruption. Un veau fut alors inoculé d'une part avec les produits

de cette lapino-variole, et d'autre part avec la lymphe de Flensburg. Cette dernière ne déterminâ aucune réaction, alors que la lapino-variole fournit de nombreux nodules qui augmentèrent de taille, puis séchèrent très lentement. Leur contenu, porté ensuite sur deux veaux, ne donna que des nodules. Ces résultats sont donc identiques à ceux obtenus par la Commission lyonnaise.

Une seconde tentative fut faite ultérieurement avec la lymphe variolique de Flensburg, conservée depuis 3 mois à la glacière, et avec celle d'Oppeln, qui y était depuis moins longtemps.

La lymphe de Flensburg, inoculée à 3 lapins, déterminâ sur l'un des pustules, sur les 2 autres des papules. Sur 2 lapins, la lymphe d'Oppeln engendra des papules, sur les 2 autres, elle resta sans résultat.

En possession de ces produits, M. Voigt inocula 2 veaux à quelques jours de distance : chaque animal reçut simultanément, mais isolément, la lymphe d'Oppeln et celle de Flensburg et la lapino-variole d'Oppeln. La lapino-variole de Flensburg ne fut inoculée qu'à un seul animal.

Sur les 2 veaux, la lymphe de Flensburg se montra inactive.

Sur le premier animal la lymphe d'Oppeln causa des nodules, puis des pustules et sur le second, de magnifiques et nombreuses pustules.

La lapino-variole d'Oppeln ne produisit, sur le premier veau, que quelques nodules ; mais sur le second, elle donna de belles pustules.

La lapino-variole de Flensburg fournit de belles pustules.

Ainsi se trouvèrent créées 5 nouvelles souches variolo-vaccinales. Les animaux ne présentèrent aucun symptôme morbide, ni aucune élévation thermique. La contre-épreuve vaccinale fut négative.

Inoculées en seconde génération à 2 veaux, ces souches variolo-vaccinales donnèrent des pustules ombiliquées. De plus, l'on découvrit au 8^e jour sur l'un des 2 animaux, une pustule blanche près de laquelle se développa ultérieurement une seconde pustule, plus petite. La contre-épreuve vaccinale fut négative.

La lymphé variolo-vaccinale de 3^e et de 4^e génération servit, sans aucun accident, à de nombreuses vaccinations.

Ces expériences furent faites dans un Institut vaccinal, elles auraient donc pu, d'après M. Voigt lui-même, encourir le reproche d'une contamination vaccinale si l'on n'avait eu soin, 12 jours auparavant, d'évacuer de l'Institut tous les animaux inoculés de vaccine. Les variolisations furent faites dans une salle éloignée et avec des instruments spéciaux. Les animaux (lapins et veaux) étaient alors placés dans une salle d'observation qui n'avait jamais servi et se trouvait loin des stalles de vaccine. Enfin tous les instruments et le matériel furent stérilisés avant l'emploi. D'ailleurs la variolo-vaccine ne peut être confondue avec la vaccine dont elle diffère par la persistance de sa virulence et par la lenteur de l'évolution de son élément éruptif.

M. Voigt conclut donc que :

« 1^o A côté de la lymphé variolique, il est avantageux, dans les expériences de transformation variolo-vaccinales, d'employer le produit de raclage des pustules.

2° Le lapin est un intermédiaire facile et avantageux au cours de ces expériences. »

M. Voigt (61) tenta également de varioliser un mouton en lui inoculant, sur quatre champs séparés, les semences varioliques de Flensbourg et d'Oppeln ainsi que deux souches différentes de lapino-variole. Résultat négatif, excepté sur les points inoculés avec la lymphé d'Oppeln où poussèrent quelques nodules éphémères. Ce mouton se montra, quelques mois après, partiellement réfractaire à l'ovine.

La création de souches variolo-vaccinales semblait l'apanage exclusif de l'Europe quand, en 1904, sur les bateaux des mers de Chine, M. Kulz (42), (de Togo), obtint un plein succès. A son arrivée à Atakpame, il avait appris qu'à Tschapali, petite ville perdue dans les montagnes, s'étaient déclarés quelques cas de variole. Quand il y arriva, quelques malades étaient encore réunis dans un ravin où les soignait un vieillard qui lui-même, avait eu la variole. M. Kulz profita de l'occasion qui s'offrait pour prélever le contenu de leurs pustules et l'inoculer au veau. La pulpe de première génération fut, afin d'éviter le retour possible de cette lymphé vers la variole, transmise, en passages successifs, à un 2^e et à un 3^e animal. Cette pulpe de 3^e génération servit à la vaccination humaine. Pendant le reste du voyage, tous les animaux furent inoculés avec cette lymphé humanisée.

Faute de temps, M. Kulz ne se livra à aucune expérience et adopta, en toutes occasions, les méthodes d'inoculation classiques. Il choisit des génisses âgées au moins de 6 mois, les nettoya et les rasa et, sur le champ d'inoculation ainsi préparé, fit de nombreuses incisions.

Le 4^e jour, récolte à la curette de la lymphe que l'on additionnait de glycérine. Pendant le voyage M. Kulz inocula en tout 37 animaux, parmi lesquels, il y en eut 2 dont le champ d'inoculation resta vierge de toute éruption. Avec la lymphe nouvelle, on vaccina, approximativement, 30,000 indigènes.

L'étude de la variole des singes fut, en 1905, reprise sur une grande échelle par MM. Brinckerhoff et Tyzzer (4). Ils expérimentèrent sur 300 singes environ de différentes espèces, parmi lesquels des macaques (*m. cynomolgus* et *m. nemestrinus*) et des orangs. Ils constatèrent que les inoculations varioliques ou vaccinales, pratiquées à l'abdomen produisent une lésion primaire dont la régression commence le 8^e jour, par la formation d'une croûte centrale. Vers le 6^e ou le 7^e, la température monte à 40°, puis baisse rapidement. Cette élévation thermique annonce l'éruption, vers le 8^e jour, d'une centaine d'éléments légèrement vésiculeux, particulièrement nombreux sur la face et les membres. Dès le 8^e jour, cet exanthème commence à se dessécher. L'évolution totale dure 14 jours environ et ressemble, malgré son évolution plus rapide, à la variole inoculée de l'homme. La variole du singe est donc moins sévère que celle de l'homme ; cependant, quelques animaux succombent, soit à la maladie initiale, soit à une infection surajoutée.

La variole expérimentale protège les singes contre une seconde inoculation de virus variolique, mais non pas toujours, contre une inoculation vaccinale. Par contre, on ne peut jamais inoculer la variole à des singes

inoculés antérieurement de vaccine. L'immunité, après la vaccination, est manifeste du 10^e au 11^e jour ; après la variolisation, elle apparaît du 5^e au 8^e jour.

En s'atténuant, le virus variolique perd le pouvoir de créer l'infection avant de perdre celui de créer l'immunité. Il est à remarquer enfin que malgré la grande réceptivité des singes pour la variole, les souches varioliques ne peuvent, sur ces animaux, être cultivés au delà de la 5^e ou de la 7^e génération et que la variolisation par contagion est impossible.

En Allemagne, les expériences, et aussi les succès, se multiplièrent. C'est ainsi que, au Congrès vaccinal de Munich (1906) (20), M. Stumpf rapporta deux nouvelles tentatives, l'une heureuse, l'autre incertaine.

Ayant prélevé, le 23 avril 1905, sur un varioleux de Simbach qui mourut la nuit suivante, une assez grande quantité de virus, il en profita pour inoculer par piqûres, stries et dénudations, quatre veaux avec du virus âgé, pour les deux premiers, de 2 jours ; de 8 et 10 jours, pour les deux autres.

Chez le premier veau, la récolte fut faite 6 jours après. A partir du 10^e jour, il se forma, sous les croûtes de la surface éraillée de la cuisse droite, une quinzaine de pustules presque confluentes, qui, au moment de la récolte, étaient sur le point d'éliminer leur contenu, tandis que les deux uniques pustules de la région des tétines, nettement ombiliquées, avaient subi un léger retard dans leur développement. En même temps, la température de l'animal montait à 40° 3.

Sur le deuxième veau, apparut une pustule unique, de grosseur moyenne, qui, 6 jours après, fut grattée et

dont la lymphe fut mélangée à celle qui provenait du premier animal.

Sur les deux derniers veaux, se développèrent lentement, le 5^e et le 6^e jour, des pustules parfois groupées, ordinairement disséminées, dont la lymphe fut recueillie le 7^e jour.

La descendance de ces souches variolo-vaccinales se répartit entre deux groupes d'animaux : l'un, le plus considérable, comprend 22 veaux inoculés dans le courant de l'année 1905 ; l'autre est composé des 8 veaux inoculés avec la lymphe des veaux 3 et 4.

En raison de la gravité du cas dont il provenait, le virus variolique était certainement des plus énergiques. Cependant, contrairement à son attente, M. Stumpf obtint une vaccine faible. La cause en est vraisemblablement, à son avis, dans la brièveté des intervalles de temps qui furent interposés entre les ensemencements successifs.

Les animaux du premier comme du deuxième groupe, inoculés à des dates rapprochées, ne tardèrent pas à produire des vésicules gonflées, distendues, qui rappelaient presque le pemphigus. Plus les intervalles entre les générations successives s'éloignaient, plus les images fournies par les animaux inoculés étaient nettes, plus les pustules étaient belles en couleur et développées en volume. Le motif en est le suivant : lorsque les inoculations sont pratiquées coup sur coup, les échantillons de lymphe n'ont pas le temps de se purifier ; « le moteur pathogène du pus étouffe celui du vaccin » et les pustules se transforment en bulles purulentes inutilisables pour l'inoculation.

Par ailleurs, six veaux d'une nouvelle série furent ino-

culés au commencement de la période vaccinale de 1906, avec du virus variolique apporté de Saint-Gall à Munich, par M. Groth. On obtint ainsi de la variolovaccine ; mais ce virus, qui provenait d'un cas de variole léger, se montra impropre aux cultures successives. Trois veaux furent inoculés sans succès.

M. Stumpf se demande donc s'il ne serait pas indiqué, pour rendre le virus variolique plus rapidement utilisable, de le débarrasser de ses microbes pathogènes par des moyens artificiels. Malheureusement, la quantité de virus variolique dont on dispose est, en général, trop faible pour permettre de recourir à ce procédé. Aussi est-il préférable de recourir à l'épuration naturelle par l'interposition d'un intervalle suffisamment long entre deux inoculations successives.

A ce succès de M. Stumpf s'opposent les échecs de M. Forstreuter qui tenta vainement de varioliser des génisses avec du virus variolique prélevé du 3^e au 6^e jour de l'éruption ; de M. Meder (de Cologne) qui, avec du virus variolique envoyé par l'Institut Lister, de Londres, n'obtint aucun résultat sur le lapin et un résultat douteux sur le veau, de M. Meder (de Cassel) qui fit sur le lapin deux tentatives infructueuses à l'aide soit de croûtes, soit de la pulpe variolique. Quant à M. Voigt, s'il ne réussit pas, il poussa assez loin ses expériences. La lymphe variolique qu'il employa fût prélevée sur deux varioleux en traitement, le 15 avril 1905, à l'hôpital général d'Eppendorf. Sur l'un d'eux, on préleva des croûtes ; sur le second, de la lymphe purulente. Ces produits, émulsionnés dans une solution saline physiologique, furent inoculés séparément à un lapin, par friction

sur le dos rasé. L'effet fut médiocre ; seul le champ inoculé avec la lymphé, présenta quelques papules isolées. On procéda cependant à la récolte. Les produits de grattage furent émulsionnés et inoculés séparément à un veau, qui reçut en outre, sur deux autres champs, d'une part les croûtes, d'autre part la lymphé qu'on avait prélevées sur les deux varioleux. Le champensemencé avec la lymphé humaine présenta seulement un nodule qui s'effaça rapidement ; par contre, les champsensemencés avec la lapino-variole se couvrirent de croûtes épaisses qui ne tombèrent qu'à la fin de la 4^e semaine. La vaccination d'épreuve pratiquée le 20^e jour, ne donna aucun résultat. L'inoculation des croûtes qui s'étaient formées sur le dos du lapin, n'offrait pas une certitude de réussite suffisante pour qu'on continuât cette souche. Il n'en résulte pas moins, pour M. Voigt, que le lapin se présente comme un intermédiaire de choix entre la variole humaine et la variole bovine.

Au Congrès vaccinal de Hambourg (1908) (21) les discussions sur la variolo-vaccine occupent une place prépondérante.

M. Stumpf cherche tout d'abord à dégager de l'ensemble des recherches sur la variolo-vaccine, quelques notions sur les qualités de la nouvelle lymphé. Il est aujourd'hui hors de doute que la semence variolique subit, par la culture sur l'organisme des bovidés, une atténuation si marquée et si rapide que le nouveau virus peut, sans crainte de causer une infection générale, être porté sur l'homme à la deuxième, ou au plus tard, d'après Fischer, à la quatrième génération. On peut le cultiver à travers un nombre plus ou moins considérable de géné-

rations et en cas d'affaiblissement, le régénérer par la transmission à des espèces intermédiaires parmi lesquelles l'homme tient le premier rang. Cet affaiblissement est ordinairement indiqué par une maturation précoce. D'ailleurs les souches variolo-vaccinales de bonne qualité se caractérisent par une longue persistance de leur virulence.

Par ailleurs, M. Stumpf rappelle la rareté du succès dans les tentatives de réalisation de la variolo-vaccine et reconnaît que les conditions de la réussite sont encore en grande partie ignorées. Personnellement il n'a aucune confiance dans l'emploi des croûtes de variole. C'est la lymphe transparente prélevée de bonne heure qui donne les plus grandes chances de réussite. La lymphe purulente, à la condition de l'émulsionner le plus tôt possible, est susceptible de donner aussi quelques succès. La gravité de la variole dont est issu le produit, n'est pas indifférente : la varioloïde est impropre à la culture de la variolo-vaccine.

A Munich, où, depuis 1902, il cherche à créer des souches variolo-vaccinales, M. Stumpf vient encore d'enregistrer un succès. A ce propos, M. Groth (33), son assistant, apporte la liste des différentes tentatives faites depuis 7 ans. Bien que quelques-unes de ces expériences aient été rapportées précédemment, ce tableau donne une vue d'ensemble qui mérite d'être reproduite :

I. *Variole de Bäumenheim*. — Sérum légèrement trouble provenant d'un cas grave terminé par la guérison.

12-4-1902. — Inoculation sur le veau n° 42 : 6 pustules.

14-4-1902. — — — n° 43 : 6 grandes et belles pustules

Culture purement animale jusqu'à la 4^e génération.

II. *Variole de Simbach.* — Lymphé purulente provenant d'un cas grave terminé par la mort.

24-4-1905. -- Inoculation au veau n° 49 : 17 pustules confluentes.

27-4-1905. — — — 51:1 pust. de taille moyenne.

1-5-1905. — : — 57:10 belles pustules.

1-5-1905. — 58:9 grandes pustules.

Culture purement animale jusqu'en 5^e génération.

III. *Varirole de Saint-Jean*. — Semence purulente provenant d'un cas suivi de mort.

13-7-1905. — Inoculation au veau n° 92 : Néant.

IV. *Varioles de Saint-Gall.* — N° 1. — Lymphé purulente provenant d'un cas de moyenne gravité terminé par la guérison.

6-2-1906. — Inoculation au veau n° 2 : Néant.

8-2-1906. — — 6: —

— N° 2. — Lymphé trouble provenant d'un cas grave terminé par la guérison.

6-2-1906. — Inoculation au veau n° 2 : 3 grandes pustules.

8-2-1906. — — 3 : Néant.

15-2-1906. — 5 : 2 pust. de taille moyenne.

15-2-1906. — — 6 : Néant.

24.2-1906. — — 9 : 3 petites pustules.

Culture purement animale du veau n° 3 jusqu'à la 3^e génération.

— 5 et 9 jusqu'à la 2^e générat.

— N° 3. — Croûtes provenant d'un cas de moyenne gravité terminé par la guérison.

8-2-1906. — Inoculation au veau n° 3 : Néant.

8-2-1906. — — 4: —

45.2-1906. — — — 6: —

V. *Varioles de Metz.* — N° 4. — Lymphé purulente provenant d'un cas de moyenne gravité terminé par la guérison.

27-11-1906. — Inoculation au veau n° 83 : Néant.

4-12-1906. — — 85; —

— N° 2. — Lymphé purulente provenant d'un cas grave terminé par la guérison.

27-11-1906. — Inoculation au veau n° 83 : Néant.

27-11-1906. — — — 84 : —

4-12-1906. — — — 87 : —

18-12-1906. — — — 89 : —

— N° 3. — Lymphé purulente provenant d'un cas moyen terminé par la guérison.

27-11-1906. — Inoculation au veau n° 84 : Néant.

4-12-1906. — — — 84 : —

VI. *Variolè de Perlach*. — a) Lymphé pure prélevée au début de l'éruption sur un cas grave terminé par la guérison.

11-4-1907. — Inoculation au veau n° 33 : Nid cohérent d'environ 40 pustules et en plus 6 belles pustules.

12-4-1907. — Inoculation au veau n° 34 : 10 pustules de grandeur moyenne.

b) Lymphé purulente provenant du même cas.

13-4-1907. — Inoculation au veau n° 35 : Néant.

c) Lymphé épaisse provenant du même cas.

16-4-1907. — Inoculation au veau n° 37 : 10 pustules isolées bien développées.

La culture purement animale n'est pas encore terminée, elle a déjà été poursuivie jusqu'à la 3^e génération.

Le dernier cas offre cette particularité, que le village de Perlach n'est distant que de quelques kilomètres de Munich. Le virus put donc être déposé à la glacière de l'Institut après 45 minutes de voyage et inoculé dès le lendemain. C'est à ces conditions particulièrement favorables qu'est peut-être dû, d'après M. Stumpf, le succès de cette dernière tentative.

M. Groth termine en formulant le vœu que les Instituts vaccinaux voisins des frontières soient chargés de la pro-

duction et de la distribution de la variolo-vaccine nécessaire aux Instituts de l'intérieur.

C'est ensuite Freyer qui relate un nouveau succès. Le virus variolique dont il s'est servi provenait d'un enfant russo-polonais, âgé de 3 ans 1/2, qui n'avait pas encore été vacciné. Tout le corps, et en particulier la face, était couvert de pustules confluentes. Bien que la récolte ne fut faite que le sixième jour, on put obtenir, le jour même et le lendemain, une belle lymphé transparente, qu'on étala et frotta sur le dos rasé de deux lapins. Cinq à six jours après, les points inoculés étaient couverts d'une carapace brùn clair et, après l'abrasion, offraient l'apparence d'une bonne lapino-vaccine.

Six jours après, cette vaccine fut inoculée à un autre lapin. Le 9^e jour, on pouvait compter aux places inoculées, 13 pustules vaccinales, dont quelques-unes étaient déjà en voie de dessiccation ; 3 seulement, d'un diamètre de 3 à 4 millimètres, ne s'étaient pas vidées. Leur contenu fut récolté à la curette, broyé et inoculé dès le lendemain à un nouveau lapin : il en résulta une belle éruption vaccinale. Ainsi, trois passages sur le lapin avaient suffi à créer une souche variolo-vaccinale qui, après trois passages sur le veau, produisit un produit dont l'inoculation, tant aux enfants qu'aux veaux, donna des résultats parfaits.

Pendant le mois de mars, M. Voigt, dans l'Institut vaccinal de Hambourg, réussit, lui aussi, à inoculer à un veau de la pulpe variolique provenant d'Oppeln. Sur six champs qui furent ensemencés, trois se couvrirent de belles pustules, qui furent l'origine d'une souche

variolo-vaccinale. Par contre, des croûtes varioliques également reçues d'Oppeln, se montrèrent inefficaces. Ce produit n'était cependant pas inactif, puisque son inoculation à un singe et à un mouton engendra une éruption pustuleuse. Cette nouvelle souche n'a d'ailleurs pas les qualités de certaines lymphes variolo-vaccinales, ce qui conduit M. Voigt à admettre qu'il existe des variolo-vaccines de valeurs différentes.

Au récit de ces succès s'opposa celui des échecs ou le demi-échecs de MM. Riesel (de Halle) et Chalibäus (de Dresde). On chercha à les expliquer en discutant sur la valeur respective des semences varioliques employées. Mais il fallut bien avouer que la plupart des conditions de réussite étaient inconnues. C'est dans le but de les définir, dans la mesure du possible, que M. Mœvius (d'Oppeln) tenta de nouvelles expériences. Mais il convient, avant de les rapporter, de relater certaines constatations sur lesquelles M. Meder (de Cologne) désire attirer l'attention de ses collègues. Il avait été frappé à diverses reprises, de l'apparition de pustules encroûtées chez des veaux non inoculés, séjournant à l'étable des vaccinifères. Il importe de ne pas les confondre avec des pustules vaccinales ; puisque le plus souvent, elles ne sont pas transmissibles ou du moins sont impuissantes à fournir une bonne souche. Cependant, tout récemment, dans une tentative d'inoculation variolique, il a obtenu, au milieu de scarifications vierges de toute éruption, une pustule que l'on ne peut attribuer qu'à la transmission vaccinale.

Les faits rapportés par M. Mœvius sont du même ordre.

Au lieu des expériences irréprochables qu'il espérait

communiquer au Congrès, il ne peut apporter que des expériences qui, sujettes à caution, ne lui inspirent qu'une confiance limitée. La faute en est aux circonstances indépendantes de sa volonté, telles que l'insuffisance des étables et la privation d'un assistant, dans lesquelles il dut expérimenter.

Les expériences de M. Mœvius sont au nombre de 67. Le virus employé fut récolté au cours d'une épidémie de variole dans la Haute-Silésie, sur 22 malades, dont 21 atteints de variole et 1 de varioloïde.

Les animaux employés furent les veaux et les lapins. Les inoculations des lapins, bien que faites dans quelques cas, au lit même du malade, ne donnèrent aucun résultat. Les veaux furent aussi inoculés dans de bonnes conditions : trois fois de la lymphé hyaline fut ensemencée en grande quantité, peu après son prélèvement, sur le malade. Cependant, seuls, huit veaux inoculés avec des croûtes varioliques, présentèrent quelques pustules qui, dans cinq cas, purent être cultivées en série et fournirent, à la troisième génération, une lymphé inoculable à l'enfant.

Mais tous ces animaux durent être installés dans l'étable même qui avait abrité antérieurement les sujets vaccinifères. Il est vrai qu'elle avait été soigneusement désinfectée et que deux veaux inoculés à blanc y furent placés sans résultat.

Par contre, il y a lieu de rapporter l'épisode suivant, dont fut témoin M. Mœvius.

« Le veau numéro 61 fut rasé le 16 mars, comme d'habitude par un barbier demeurant hors de l'établissement. Il se servit, pour cette opération, de ses rasoirs et de son savon qui ne prennent

jamais contact avec le vaccin, ni avec des objets employés aux manipulations de ce dernier. L'animal fut placé dans l'étable en attendant la réception imminente du virus variolique qui devait lui être inoculé. Le 23 mars au soir, par conséquent 7 jours après, on se disposait à procéder à cette opération quand, en l'examinant sur la table à bascule, on lui trouva à la base du scrotum et au pourtour des mamelons, sept pustules en pleine maturité, d'un développement remarquablement réussi, mesurant jusqu'à 8 millim. de diamètre et laissant apparaître au centre seulement une dessiccation commençante. Après 96 jours, l'émulsion de leur contenu fut inoculé avec plein succès au veau numéro 86. Le 20 septembre, par conséquent au bout de 5 mois $1/2$, un petit reste de cette émulsion reporté sur le veau 91 donne encore une belle récolte de 4 grammes de pulpe ».

M. Mœvius ne sait s'il faut incriminer le rasage sur la table d'inoculation ou le séjour à l'étable, mais c'est vers cette dernière alternative qu'il incline. Quoiqu'il en soit, M. Mœvius estime, et c'est ainsi qu'il termine sa communication, « qu'il convient de faire des réserves à l'égard des résultats des tentatives de transmission de la variole dans les Instituts vaccino-gènes, et que de pareilles recherches, pour être à l'abri de toute objection, doivent s'entourer de précautions plus rigoureuses que celles qui ont été mises en pratique jusqu'à présent. »

Depuis le Congrès de Hambourg, pendant les années 1908 et 1909, deux nouvelles expériences de transmission variolique réalisées par MM. Méder (de Cologne) et Freyer, furent encore couronnées de succès.

En 1898, M. Meder (de Cologne) avait, pour son premier essai, réussi à inoculer la variole au veau. Cette expé-

rience fut, à l'époque, rapportée au Congrès de Dusseldorf. Aux Congrès vaccinaux qui suivirent, il ne put que relater les échecs qui toujours répondaient à ses inoculations, même lorsqu'il prenait le lapin comme animal de passage. C'est alors qu'une petite épidémie ayant conduit, en septembre 1908, quelques varioleux à l'hôpital de Duisburg, il tenta de nouveau la chance en inoculant, le lendemain de la récolte, la semence variolique prélevée le 30 août 1908 sur deux de ces malades. L'un d'eux présentait des pustules en voie de suppuration, chez l'autre l'éruption venait d'éclorre. Les champs d'inoculation restèrent vierges.

Une seconde expérience fut tentée quelques jours plus tard.

Le 11 septembre 1908, on reçut de nouveau un peu de lymphé hyalinée récoltée le matin même sur un nourrisson qui n'avait pas encore été vacciné. On l'émulsionna dans de la glycérine et immédiatement on l'inocula à un veau par une scarification quadrillée dont les mailles ne dépassaient pas 1 cm. L'expérience fut faite dans l'Institut vaccinal ; mais, dit M. Meder, « il va de soi qu'on avait pris toutes les précautions pour prévenir une transmission vaccinale accidentelle (stérilisation des torchons, draps, instruments, etc.), le veau ne fut d'ailleurs pas logé dans l'étable de vaccination ; mais dans une étable d'observation où ne se trouvaient que des veaux non vaccinés ».

Le 15 septembre dans la matinée on remarqua une petite vésicule blanchâtre, de la taille d'une petite lentille, située à la hauteur de l'articulation de la cuisse droite, sur les traces de l'une des scarifications d'inoculation. Le soir, elle avait déjà changé d'aspect : c'était une pustule plate et nacrée.

Le 16 septembre, 5^e jour de l'inoculation, on procéda à la récolte de la lymphé qu'elle contenait. Après mélange à la glycérine, le produit fut placé à la glacière.

Le 25 *septembre*, le veau se montra complètement réfractaire à l'inoculation d'une lymphé qui provenait d'une souche vaccinale vigoureuse.

La semence variolo-vaccinale récoltée le 16 *septembre* 1908, fut inoculée, le 29 *septembre*, à un second veau. Le résultat fut excellent ; mais présentait cette particularité que les pustules de cette souche mûrissaient beaucoup plus lentement que les éruptions vaccinales ordinaires. Il en fût de même, le 1^{er} *décembre* 1908, de la 3^e génération de cette lymphé.

Ce retard dans l'évolution milite en faveur de l'origine variolo-vaccinale de cette nouvelle souche. Il y a là quelque chose de spécial, que l'on peut rapprocher de l'évolution également retardée, quoique à un moindre degré, des pustules de rétro-vaccine.

La lymphé de 3^e génération permit à plusieurs médecins et à M. Meder lui-même, de vacciner, avec plein succès et sans accidents un grand nombre d'enfants.

M. Meder ajoute qu'en *février* 1909, l'inoculation à un veau d'une semence recueillie sur un varioleux de Berg-Gladbach, dans des conditions favorables, ne donna aucun résultat.

Ces alternatives de succès et d'échecs prouvent que la transmission de la variole aux bovidés ne réussit pas toujours, même en se plaçant dans des conditions identiques ; mais les résultats positifs devraient convaincre ceux que M. Meder appelle « nos voisins de l'Ouest » en leur reprochant d'être encore sous l'influence des résultats de la Commission Lyonnaise et de l'opinion autoritaire de Chauveau.

Le beau succès qu'il a relaté au Congrès de Hambourg, encouragea M. Freyer à continuer l'étude de la variole du lapin.

En attendant qu'une nouvelle occasion de récolter de la semence variolique, M. Freyer utilisa ce qu'il lui restait de virus. Cette lymphe desséchée était conservée depuis 81 jours entre deux plaques de verre. Délayée dans une solution saline, elle fut inoculée à un lapin sur le dos duquel elle produisit les mêmes effets que le virus frais. La récolte,ensemencée sur le dos d'un 2^e lapin, forma une carapace dure et crevassée que l'on arracha pour la mêler à de la glycérine.

Les produits récoltés sur ces deux lapins furent transmis comparativement sur un même veau. L'un des deux champs d'inoculation, celui qui correspondait au 1^{er} lapin, resta stérile ; l'autre, au contraire, preuve des progrès de la transformation variolique, se couvrit d'une belle éruption pustuleuse.

Le 1^{er} avril 1909, M. Freyer eut l'occasion de récolter, au 6^e jour d'une variole, un peu de lymphe hyaline.

Dès le lendemain, il l'inocula à deux lapins soit pure, soit additionnée d'une solution saline glycinée.

Six et huit jours après on récolta « la matière qui s'était produite » pour l'inoculer deux jours après, à un autre lapin. Six jours après, nouvelle récolte et nouvelle inoculation qui détermina une abondante éruption de pustules. L'inoculation au veau de cette dernière lymphe produisit une éruption, en tous points semblable à une éruption vaccinale, qui se montra fort efficace sur les enfants. Ce dernier résultat fut confirmé par les différents Directeurs

d'Instituts vaccinaux allemands auxquels M. Freyer envoya des échantillons de cette lymphé.

Pour compléter cette série d'expériences M. Freyer fit quelques recherches sur les qualités de la lapino-variole. Il constata ainsi que ces souches ne subissent par le temps, que peu de modifications de leur virulence. Cette constatation permet, pour la production d'une souche variolo-vaccinale, de suppléer au manque de produits varioliques, par du virus récolté depuis plus ou moins longtemps sur le lapin.

L'inoculation du virus variolique au lapin doit se faire en grattant le dos rasé, mais non pas dénudé au papier de verre. La semence peut, indifféremment être employée pure ou additionnée d'eau salée et de glycérine. En général, rien n'apparaît sur le dos du 1^{er} lapin pendant les 2 premiers jours, si ce n'est une légère rougeur de la peau. Puis le 3^e et le 4^e jour, le champ d'inoculation se couvre d'une croûte brune qui se crevasse et laisse sourdre un peu de pus. Le 5^e jour, elle commence à se dessécher : c'est le moment de la récolte.

Le lapin de 2^e passage présente des réactions un peu différentes à partir du 3^e jour. A ce moment apparaissent quelques nodules ; mais le point important reste la croûte que, là encore, il convient de récolter vers le 5^e jour.

Ces dernières expériences ont été, en grande partie, faites hors de l'Institut vaccinal. Le premier lapin, celui qui fut inoculé de variole, fut placé dans les caves de l'Institut de Stettin où il était enfermé dans une cage qui n'avait pas encore servi. Par mesure de précaution ce local resta fermé à clef pendant toute la durée de l'ex-

périence. C'est hors de l'Institut vaccinogène que furent variolisés les autres lapins. Les veaux furent, par contre, inoculés dans l'Institut vaccinal. Mais les résultats furent tels qu'ils ne laissent, de l'avis de M. Freyer, place à aucune discussion. Ce n'est pas en effet quelques éléments isolés qui apparurent mais une série de pustules, qui fournirent une grande quantité de lymphé.

Nous croyons savoir qu'en Allemagne, les résultats heureux se multiplient et que pendant l'année 1910, trois nouvelles souches variolo-vaccinales auraient encore été créées.

Telles sont, exposées avec impartialité, les principales expériences qui furent réalisées dans le but de transformer la variole en vaccine. Leur étude conduit assez naturellement à l'opinion, généralement admise à l'Etranger, que la question de la variolo-vaccine est tranchée par l'affirmative. Nous espérons que les expériences que nous rapportons modifieront quelque peu cette opinion.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Les expériences que nous rapportons dans ce travail furent faites en collaboration avec MM. Kelsch, P.-J. Teissier, L. Camus et Tanon ⁽¹⁾. Elles portèrent sur des veaux, des lapins et des singes.

Sur les bovidés on pratiqua :

1° Des inoculations de virus variolique.

2° Des scarifications à blanc avec de la glycérine pure.

Mais tandis que les tentatives de variolisation furent réalisées à l'hôpital Claude-Bernard dans des conditions que nous nous sommes efforcés de rendre irréprochables, les inoculations à blanc furent faites, avec toutes les précautions possibles pour éviter une contamination vacci-

(1) KELSCH, P. TEISSIER, L. CAMUS, TANON et DUVOIR. De la variolo-vaccine, *Bull. Acad. Méd.*, 6 juillet 1909 ; — A propos de la variolo-vaccine, *Gaz. hôpitaux*, 27 janv. 1910, 145 ; — Nouvelles recherches expérimentales sur la variolo-vaccine, *Bull. Acad. Méd.*, 19 juillet 1910 ; — Contribution à l'étude de la variolo-vaccine (1^{er} mémoire) ; Nouvelle contribution à l'étude de la variolo-vaccine (2^e mémoire), *Journal de physiol. et de pathol. générale*, sept. 1910 742-757 et 765-780.

P. TEISSIER ET M. DUVOIR. Tentatives de variolisation des lapins par voie cutanée, *Soc. de biologie*, 12 février 1910, p. 270.

P. TEISSIER, M. DUVOIR et STEVENIN. Variolisation des singes par voie cutanée. *Soc. de biologie*, décembre 1910.

nale accidentelle, dans les étables de l'Institut vaccino-gène de l'Académie de Médecine.

Par ces dernières expériences nous nous proposons en effet « de mettre fin, si possible, aux doutes que soulèvent les faits du genre de ceux rapportés par M. Mœvius au Congrès au Hambourg et dont il est loisible de rapprocher certaines autres observations. » Par contre il convenait, pour la valeur des expériences, que les tentatives de variolisation des veaux fussent faites hors de l'Institut vaccinal, afin que le virus variolique ne fut pas accidentellement contaminé par la vaccine. Il s'y joignait cette préoccupation, importante au point de vue de la pratique vaccinale, de ne pas contaminer la lymphé vaccinale par le virus variolique.

Par l'inoculation de la variole au lapin par voie cutanée ⁽¹⁾, nous nous proposons de vérifier l'aptitude toute spéciale que, d'après leurs récentes expériences, MM. Voigt et Freyer, reconnaissent à cet animal, à transformer la variole en vaccine.

La variolisation des singes avait pour objet le contrôle de la virulence des semences varioliques expérimentées sur les bovidés. Notre but était également d'inoculer au veau à l'exemple de MM. de Haan, Bécclère, Voigt et Copeman, les produits de l'élément primaire de la variole du

•

(1) Nous avons également tenté de varioliser des lapins par voie digestive, trachéale ou intra-péritonéale. Au cours de ces expériences, nous n'avons jamais observé d'éruption cutanée. Nous ne mentionnons donc ces essais que pour mémoire, nous proposant d'y revenir, à d'autres points de vue, dans un travail ultérieur.

singe. Des circonstances imprévues ne nous permirent de réaliser qu'un seul essai de ce genre ¹.

Expériences sur les bovidés

1. **Tentatives de variolisation des bovidés.** — Ces expériences furent faites à l'hôpital Claude-Bernard où les génisses arrivaient directement sans passer par l'Académie de médecine. On les plaçait dans une étable de construction récente qui n'avait jamais abrité d'animaux vaccinés. On prit cependant la précaution de la désinfecter par le savonnage et le lavage des murs au sublimé, au crésyl et au formol et par des fumigations au soufre entretenues pendant 48 heures. On recouvrit ensuite les murs d'un lait de chaux et on lava les dalles du sol à l'acide chlorhydrique et à l'acide sulfurique. Des précautions analogues furent prises entre chaque expérience. Une température constante de 18° fut maintenue dans l'étable à l'aide d'un radiateur au gaz.

Après une observation régulière de quelques jours, on inoculait les génisses debout pour éviter l'emploi d'une table à inoculation d'une stérilisation délicate. Elles étaient rasées et inoculées à l'aide d'instruments minutieusement stérilisés au four à flamber et à l'autoclave. On avait toujours le soin de maintenir les animaux immobiles pendant une demi-heure environ après l'inoculation afin de laisser à la semence variolique le temps de

¹ Nous avons entrepris de nouvelles expériences dans le but de comble cette lacune.

sécher. Puis on protégeait l'animal avec des couvertures stérilisées.

Ces inoculations furent faites en général dans l'étable même ; cependant, afin de nous mettre dans des conditions analogues à celles de l'expérience de Fischer en 1886, 6 veaux (n^{os} 13, 14, 15, 16, 17 et 18) furent inoculés directement de la façon suivante : « Le varioleux étant couché au rez-de-chaussée du pavillon Proust, le lit disposé contre la fenêtre s'ouvrant sur le jardin contigu, la génisse était amenée près de cette dernière, fixée dans la station normale à des poteaux ou étendue sur un matelas recouvert d'un drap stérilisé, et scarifiée par l'un de nous, pendant que l'autre recueillait la lymphe sur le varioleux avec un vaccino-style qu'il passait à l'inoculateur. Le virus était introduit au fur et à mesure, entre les lèvres de scarifications, faites au préalable ; puis avec une spatule il était réparti également entre la surface et la profondeur ».

L'inoculation vaccinale d'épreuve fut faite, après un lavage minutieux de l'animal, dans les locaux de l'Institut supérieur de vaccine à l'Académie de Médecine, afin, en ne maniant jamais de vaccin dans les étables de l'hôpital Claude-Bernard, d'éviter toute possibilité de contamination.

Les procédés d'inoculation furent ceux que préconisèrent Fischer, Haccius et Eternod ; ceux de Juhel-Renoy et Dupuy ; à savoir : stries avec la pointe de la lancette, scarifications ou surfaces de dénudation au papier de verre, pratiquées en grand nombre (60 à 80) sur les flancs des génisses. Dans quelques cas on ajoute des inoculations au mufle et aux tétines.

Le virus employé fut de deux sortes :

Les 8 premières génisses, inoculées du 19 février 1908 au 12 juin 1909, reçurent une semence variolique recueillie depuis un temps variable sur 9 varioleux de l'hôpital même et sur 2 varioleux de Marseille ; le prélèvement de cette dernière semence avait été fait par M. Huon, directeur de l'Institut municipal de vaccine de cette ville. Ces produits étaient, soit de la lymphe hyaline ou purulente, récente ou ancienne, mêlée ou non à de la glycérine ; soit de la sérosité provenant de phlyctènes ; soit des croûtes fraîches ou anciennes, conservées dans la glacière suivant le conseil de MM. Freyer et Stumpf, et converties au moment de l'emploi, par broyage dans la glycérine, en une sorte d'électuaire. Ces divers produits furent souvent inoculés comparativement sur le même animal.

Les 11 derniers veaux reçurent une semence recueillie, à notre avis, dans des conditions particulièrement favorables. Profitant en effet de la petite épidémie de variole qui survint à Paris de janvier à mai 1900, nous avons pu prélever, sur les soixante malades qu'elle amena à l'hôpital Claude-Bernard du *virus frais en abondance*. « Il provenait, dans 3 cas, d'enfants qui n'avaient jamais été vaccinés et dont l'un, de nationalité étrangère, fut le point de départ de l'épidémie ; dans les autres cas, d'adultes, hommes ou femmes, atteints de varioles confluentes, quelques-unes ecchymotiques, varioles en général graves. Le virus fut recueilli suivant les circonstances au début ou à la fin de la vésiculation, durant la pustulation, et chaque fois avec grattage très marqué du fond de la vésicule ou de la pustule ».

Les malades auxquels étaient empruntées les semences varioliques inoculées aux 8 premières génisses avaient été, pour la plupart, traités par le xylol. Nous nous étions demandé si cette médication, dont on connaît l'efficacité, n'avait pas pu exercer quelque atténuation de la semence variolique. Aussi avons-nous eu soin, pour cette deuxième série d'expériences, de recueillir le virus avant tout traitement. Seul le sujet dont la lymphé fut inoculée à la génisse 16, avait pris, le matin même, X gouttes de xylol.

La pulpe utilisée pour la génisse 18 provenait de la pustule primaire d'un singe variolisé.

Chaque inoculation fut précédée d'un examen bactériologique de la semence variolique. L'ensemencement sur gélose et sur bouillon révéla, le plus souvent, pour le virus récent, du staphylocoque doré ou blanc ; le plus habituellement, les lymphes ou croûtes anciennes glycinées, étaient stériles.

Voici le résumé de ces expériences ¹.

GÉNISSE N° 1, inoculée à l'étable le 19 février 1908, avec du pus et de la pulpe varioliques, prélevés la veille et le matin même de l'inoculation, au 9^e jour d'une variole confluyente. Dans la zone inoculée avec la pulpe variolique apparaît, au 7^e jour, une ébauche de papulation qui disparut rapidement.

L'inoculation vaccinale d'épreuve produisit une éruption précoce avortée et hâtive.

A l'inoculation de contrôle au lapin, cette lymphé vaccinale montre peu de virulence.

¹ Le protocole complet de ces expériences ayant déjà été publié dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* (*loc. cit.*), nous en donnons seulement le résumé.

Le sérum de la génisse est nettement virulicide vis-à-vis du vaccin.

En résumé : Ebauche de papulation. Immunisation partielle.

GÉNISSE N° 2, inoculée à l'étable le 4 mars 1908, avec de la sérosité purulente et de la pulpe varioliques recueillies depuis 8 et 15 jours. On n'observe pas la moindre trace d'éruption.

Cependant l'éruption vaccinale d'épreuves est précoce et hâtive et le contrôle du vaccin recueilli sur cette génisse témoigne de sa faible virulence.

Quant au sérum de la génisse, il se montre virulicide.

En résumé : Pas d'éruption. Immunisation partielle.

GÉNISSE N° 3, inoculée à l'étable le 18 mars 1908, avec du pus et des croûtes varioliques conservées à la glacière depuis 1 mois environ. La génisse présente une éruption de vésicules miliaires rapidement desséchées, éparses entre les scarifications qui restent exemptes de toute apparence morbide.

La contre-épreuve vaccinale donne une éruption assez belle, dont la lymphe montre au contrôle une activité normale.

Le sérum de cet animal n'est que très légèrement virulicide.

En résumé : Eruption miliaire vraisemblablement non spécifique ; réceptivité vaccinale sensiblement normale.

GÉNISSE N° 4, inoculée à l'étable le 15 avril 1908, avec du pus recueilli depuis 8 jours et des croûtes varioliques conservées à la glacière depuis 41 jours. Aucune trace d'éruption.

Eruption vaccinale d'épreuve franchement avortée, et dont la lymphe inoculée au lapin se montre peu active.

Le sérum de cet animal est légèrement virulicide.

En résumé : Pas d'éruption. Réceptivité vaccinale très sensiblement diminuée.

GÉNISSE N° 5, inoculée à l'étable le 6 mai 1908, avec des croûtes varioliques recueillies et conservées à la glacière depuis une vingtaine de jours. Aucune apparence morbide sur le champ d'inoculation.

Eruption vaccinale d'épreuve précoce et avortée dont la lymphe accuse cependant une activité presque normale.

Aptitude virulicide légère du sérum:

En résumé : Pas d'éruption. Légère immunisation.

GÉNISSE n° 6, inoculée à l'étable le 20 mai 1908, avec les mêmes produits que la génisse n° 5. Aucune trace de réaction.

Eruption vaccinale d'épreuve précoce, à évolution accélérée et à apparence fruste.

Aptitude très nettement virulicide du sérum.

En résumé : Aucune éruption. Immunisation partielle.

GÉNISSES n°s 7 ET 8, inocuées à l'étable le 12 juin 1909, avec de la lymphe et des croûtes varioliques^a anciennes (une zone est inoculée avec du liquide purulent provenant de l'épidémie de variole de 1905). Aucune apparence morbide sur les surfacesensemencées.

La contre-épreuve vaccinale avorte partiellement sur les deux génisses.

En résumé : Aucune éruption. Immunisation partielle.

GÉNISSE n° 9, inoculée à l'étable le 26 janvier 1910, avec de la lymphe fraîche hyaline provenant d'une variole grave terminée par la mort, survenue chez un enfant qui n'avait jamais été vacciné. Sur le flanc du côté opposé, on pratique des inoculations à blanc. Il se produit sur les scarifications variolisées, une réaction inflammatoire légère et fugace.

L'éruption vaccinale d'épreuve avorte partiellement.

Le sérum de cette génisse se montre virulicide.

En résumé : Réaction inflammatoire fugace. Immunisation partielle.

GÉNISSE n° 10, inoculée à l'étable le 24 janvier 1910, avec des croûtes épaisses et grattées jusqu'au sang, recueillies sur le singe nemestrinus n° 3, le 7^e jour après la variolisation. Sur le flanc opposé, scarifications aseptiques.

Du côté variolisé, réaction phlegmasique banale.

L'inoculation vaccinale détermine, le long de certaines incisions, une vague ébauche de pustulation et le long des autres une réaction purement phlegmasique.

En résumé : Réaction inflammatoire banale ; immunisation presque complète.

GÉNISSE N° 11, inoculée à l'étable le 18 février 1910, avec du virus un peu grumeleux qui venait d'être recueilli sur une fillette de 2 ans 1/2 non vaccinée, atteinte de variole confluyente à la période présuppurative. Aucune réaction appréciable.

Eruption vaccinale d'épreuve d'assez belle venue.

En résumé : Aucune éruption. Immunisation insignifiante.

GÉNISSE N° 12, inoculée à l'étable le 20 février 1910, avec de la lymphé en partie pure, en partie glycinée, recueillie avant l'achèvement de la vésiculation, dans un cas de variole confluyente. Scarification d'épreuve.

On remarque le 9 mars, sur le parcours d'une scarification inoculée, un petit nodule ferme sans réaction inflammatoire ambiante, dont l'incision, le 14 mars, montre un magma caséux amicrobien.

Eruption vaccinale un peu élective.

En résumé : Pas de réaction spécifique. Immunisation légère.

GÉNISSE N° 13, inoculée au lit même du malade le 20 mars 1910, avec du virus provenant de papulo-vésicules et de quelques éléments hémorrhagiques, le 4^e de l'éruption dans un cas de variole terminé par la mort. — Scarifications aseptiques sur le flanc opposé.

Aucune réaction spécifique.

Très belle éruption vaccinale d'épreuve.

En résumé : Ni éruption, ni immunisation.

GÉNISSE N° 14, inoculée au lit même du malade le 25 mars 1910, avec du pus recueilli sur un cas de variole confluyente. Scarifications aseptiques sur le flanc opposé.

Aucune réaction spécifique.

Eruption vaccinale d'épreuve un peu maigre.

En résumé : Pas de réaction spécifique, immunisation minime (?)

GÉNISSE N° 15, inoculée le 6 avril 1910, avec du virus recueilli sur un enfant de 2 ans non vacciné, atteint de variole confluyente. 2 champs d'inoculation : sur le segment antérieur séro-pus non glyciné inoculé au lit même du malade ; sur le segment postérieur

séro-pus glycérimé recueilli la veille. Scarifications aseptiques sur le flanc opposé.

Le 2^e jour, éruption légère de sudamnia sur les 2 flancs rasés de la génisse. Dans les 2 segments inoculés, les scarifications sont légèrement surélevées, un peu indurées et encadrées d'un liseré inflammatoire.

Le 3^e jour, la réaction phlegmasique semble plus marquée dans le segment inoculé avec le virus glycérimé.

Le 5^e jour, sur le segment inoculé avec le virus glycérimé, on découvre 2 ou 3 petites élevures grosses comme des têtes d'épingles, de nature certainement traumatique, car elles furent très fugaces.

Eruption vaccinale d'épreuve très belle avec le vaccin de lapin ; moins marquée avec le vaccin de génisse.

En résumé : Pas d'éruption. Immunisation minime (?)

GÉNISSE n° 16, inoculée le 12 avril 1910 au lit du malade, avec de la lymphe opalescente recueillie au 5^e jour de l'éruption d'une variole hémorragique terminée cependant par la guérison. La malade avait absorbé X gouttes de xylol. En plus du flanc gauche, du virus est également inoculé aux tétines et au muflle. Scarifications aseptiques sur le flanc droit.

Légère réaction phlegmasique au niveau des scarifications virulentes et glycérimées.

Eruption vaccinale d'épreuve chétive, croûteuse, mal venue et fruste.

En résumé : Aucune réaction spécifique. Immunisation partielle.

GÉNISSE n° 17, inoculée au lit même du malade le 22 avril 1910, avec du virus clair provenant d'une variole confluente, un peu œcchymotique, terminée par la guérison, malgré ses allures sévères. Au moment de l'inoculation, au 8^e jour de la maladie, la température de la malade était à 39°2. Inoculations sur le flanc gauche, le pis et la narine droite. Scarifications aseptiques d'épreuve.

Aucune réaction. Les incisions sont représentées par des croûtes linéaires, légèrement saillantes ; 8 ou 10 d'entre elles portent quelques élevures plates, indépendantes ou fusionnées par leurs bords contigus (apparence moniliforme). Quelques élevures

apparentes semblables sont éparses sur le champ d'ensemencement. Le grattage de tous ces éléments fournit une pulpe absolument sèche où le microscope ne fait découvrir que des produits épidermiques et des fragments de tissu cellulaire.

Cette pulpe est additionnée du $\frac{1}{3}$ de son poids de glycérine, puis broyée à la molette. Une partie en est inoculée séance tenante à un lapin (dos, bords inférieur et supérieur de la narine gauche, cornée droite). L'autre, la plus considérable, est conservée à la glacière pour être inoculée ultérieurement à une génisse. Ces deux inoculations furent stériles.

Eruption vaccinale d'épreuve d'apparence médiocre.

En résumé : Eruption papuleuse ; immunisation partielle.

TAURILLON N° 48, inoculé au lit du malade, le 9 mai 1940, avec du virus purulent et sanguinolent prélevé le 5^e jour de l'éruption sur une variole confluente et ecchymotique en certains points. Scarifications aseptiques sur le flanc opposé. Réaction phlegmasique légère au niveau de scarifications virulentes.

Vaccination d'épreuve sur le flanc et les bourses : éruption fruste sur le flanc ; très bien venue sur les bourses ; mais desséchée, recouverte de croûtes jaunes et parcheminées au-dessous desquelles le tissu apparaît sec sans la moindre trace de lymph.

En résumé : Aucune réaction. Immunisation partielle.

GÉNISSE N° 49, inoculée à l'étable le 25 mai 1940, avec du virus recueilli sur un nègre non vacciné atteint de variole confluente grave, terminée cependant par la guérison. Le virus prélevé dans des vésico-pustules était conservé depuis 10 jours dans de l'eau glycinée. Scarifications aseptiques sur le flanc opposé.

Réaction traumatique très légère sur les deux espèces de scarifications. Eruption vaccinale d'épreuve fruste, tout en croûtes, sans relief, sans liseré lymphogène, et presque sans rougeur ambiante.

En résumé : Aucune réaction spécifique. Immunisation partielle.

Ainsi nos tentatives sont restées stériles. Malgré la diversité et la qualité du virus employé, les effets, le plus souvent, furent nuls, ou d'apparence inflammatoire

banale, 2 fois (génisses n^{os} 3 et 15), on observa une éruption miliaire non spécifique, 2 génisses enfin (génisses n^{os} 4 et 17), présentèrent une éruption papulo-érythémateuse qui, dans un cas, inoculée sur la génisse et le lapin, ne donna aucune réaction ni banale, ni spécifique.

Et cependant, à l'exception des génisses n^{os} 3, 11, 13, 14, 15 dont l'éruption fut irréprochable, la plupart des animaux répondirent à l'inoculation vaccinale d'épreuve par une éruption plus ou moins chétive, faite d'éléments peu développés, mal venus et hâtifs.

Inoculations à blanc à l'Académie de Médecine. —

Sept génisses furent inoculées à blanc, c'est-à-dire reçurent de la glycérine pure, stérile dans les 25 à 85 scarifications qui furent faites, comme d'habitude sur le flanc.

Toutes les précautions furent prises pour mettre obstacle autant que possible à une inoculation accidentelle. Les animaux furent placés successivement à l'étable des génisses vaccinifères ; mais dans des stalles séparées des voisines par des cloisons pleines, s'opposant à tout contact direct entre les animaux. Ces stalles avaient été préalablement lavées, puis désinfectées à fond avec le crésyl. Pour les protéger contre les mouches, les génisses étaient enveloppées, comme il est de règle pour les génisses vaccinifères, d'une couverture stérilisée au four Pasteur et retenue autour du corps par des sangles solides fixées sous le ventre. Chaque jour cette couverture était remplacée, et recommandation expresse était faite à l'aide de s'abstenir de tout attouchement avec les doigts, de la surface scarifiée.

GÉNISSE n° 20, inoculée à blanc le 30 avril 1909, elle présente, 5 jours après, une éruption de 11 pustules vaccinales auxquelles se surajoutèrent les jours suivants 1 + 2 + 2 pustules, c'est-à-dire au total 16 éléments vaccinaux.

Eruption vaccinale d'épreuve manifestement avortée.

L'inoculation au lapin de la lymphe des pustules spontanées, détermine une éruption vaccinale typique.

En résumé : 16 pustules vaccinales de virulence normale. Immunisation presque complète ¹.

GÉNISSE n° 21, inoculée à blanc le 19 mai 1909, elle présente, le 5^e jour, une pustule vaccinale naissante à laquelle se surajoutent, le 7^e jour, une nouvelle pustule et, le 10^e jour, 8 nouveaux éléments : nodules et papules rouges, pisiformes, comparables aux éléments de la revaccination.

A la vaccination d'épreuve, la génisse répond par une très légère saillie des incisions, attestant une immunisation presque complète.

L'inoculation au lapin de la lymphe des pustules vaccinales spontanées montre qu'elle est de virulence normale.

En résumé : 8 papules et 2 pustules inoculables au lapin. Immunisation presque complète (Voir fig. 1).

GÉNISSE n° 22, inoculée à blanc le 19 mai 1909, elle présente à partir du 4^e jour 11 papules. L'une d'elles, en se développant, forme 8 jours après son apparition, le 4 juin, une grosse pustule plate, encroûtée, ayant tous les caractères d'une pustule vaccinale en voie de dessiccation.

La vaccination d'épreuve se limite à une légère saillie des incisions et à une douzaine de papules miliaires.

L'inoculation au lapin prouve la virulence normale de l'éruption vaccinale accidentelle.

En résumé : 11 éléments vaccinaux dont une grosse pustule inoculable au lapin. Immunisation presque complète (Voir fig. 2).

¹ Une aquarelle et une photographie de cette génisse ont été publiées dans le *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale* (*loc. cit.*)



FIG. 1.



FIG. 2.

GÉNISSE N° 26, inoculée à blanc le 8 avril 1910. Le 10^e jour on note, sur 3 incisions, 4 élevures papuleuses très nettes et une papule isolée de même apparence, sise en dehors des incisions. Le 14^e jour, la papule isolée a disparu; une papule grattée est desséchée et croûteuse; enfin les 2 autres ont évolué. Le 29^e jour, en pratiquant la vaccination d'épreuve on découvre encore une papule lenticulaire rouge, d'origine récente, non déprimée au centre. La vaccination d'épreuve fournit des éléments d'assez bonne apparence, mais d'évolution hâtive.

Le produit d'une des papules inoculé sur la narine du lapin détermine l'apparition de 2 petites papules. Ultérieurement, cet animal se montre très légèrement immunisé vis-à-vis de la vaccine.

En résumé : 6 papules inoculables au lapin. Immunisation faible.

Sur 7 génisses inoculées à blanc avec de la glycérine stérile, 6 ont donc présenté une éruption vaccinale non douteuse. Tantôt c'étaient de belles pustules se développant par poussées successives et réalisant le type d'une éruption vaccinale discrète comme en témoignent les aquarelles et les photographies que nous reproduisons; elles immunisaient presque complètement l'animal vis-à-vis de la contre-épreuve vaccinale et, sur le lapin, fournissaient une éruption pustuleuse parfaite. Tantôt il s'agissait de simples papules ou papulo-vésicules plates, ombiliquées, frustes, mais reconnaissables à leurs traits essentiels. Cette éruption diminuait également la réceptivité vaccinale du porteur et le produit de grattage, inoculé au lapin, provoquait une ébauche de papulation sur la nature de laquelle il était impossible d'hésiter.

Expériences sur les lapins.

La variolisation des lapins fut, comme celle des génisses, réalisée à l'hôpital Claude-Bernard, avec des précautions analogues, pour éviter la contamination vaccinale. Une de ces expériences fut faite dans les locaux de la Faculté de médecine.

Les animaux furent inoculés avec des produits varioliques, purs ou additionnés d'eau salée et de glycérine, semblables à ceux qui servirent à varioliser les génisses. C'était donc, pour les premiers, une semence plus ou moins ancienne ; pour les derniers, un virus abondant et fraîchement recueilli, transmis, sans intermédiaire, du malade à l'animal.

Deux procédés furent employés pour inoculer le virus sur le dos de l'animal préalablement rasé : tantôt le simple étalement avec friction et dans ce cas, parfois on scarifiait légèrement l'épiderme avec la pointe d'un scalpel ou on le dénudait au papier de verre ; tantôt le grattage léger, à l'aide d'une pipette mousse, contenant soit la lymphé variolique pure, soit le liquide qui surnageait, après une courte centrifugation des croûtes varioliques additionnée d'eau salée. Cette dernière technique cherchait à imiter le procédé préconisé, pour la vaccination du lapin, par Calmette et Guérin.

Par ailleurs, l'inoculation fut parfois pratiquée sur le nez, à l'aide de piqûres ; ou sur la cornée par des scarifications.

Les lapins inoculés de variole furent au nombre de quinze.

LAPIN N° 1. — Le 18 mars 1908, inoculation à un lapin de 1 kilo 850, par scarifications sur le dos préalablement rasé, de croûtes récoltées sur B..., Félix, 17 ans, atteint de variole confluente, et additionnées récemment, après broiement, d'eau salée physiologique et de glycérine. (Semence de même origine que celle employée sur les génisses n°s 3, 4, 7, 8).

21 mars. — Autour des scarifications, zone inflammatoire.

26. — Les scarifications sont recouvertes de croûtes jaunâtres ; il existe en outre deux ulcères suppurants, sans tendance à la guérison, situés l'un à la limite antérieure, l'autre à la limite postérieure de la surface rasée.

L'ensemencement du pus de ces ulcères montre seulement la présence de rares staphylocoques blancs (un tube de gélose reste stérile ; sur l'autre, une seule colonie).

6 avril. — L'abcès antérieur ouvert au bistouri laisse sourdre un pus bien lié et une sérosité purulente dans lesquels l'examen microscopique ne révèle que de très rares leucocytes mono et polynucléaires et la culture, de rares staphylocoques.

17. — Très amaigri, l'animal meurt. L'autopsie ne révèle rien d'anormal.

En résumé : Pas d'éruption. Croûtes jaunâtres et ulcérations persistantes.

LAPIN N° 2. — Le 7 avril 1908, dans les locaux de la Faculté de médecine, on inocule sur le dos préalablement rasé d'un lapin de 2 kilos 300, un demi-centimètre cube de lymphé purulente recueillie la veille, sur un malade en traitement à l'hôpital Claude-Bernard, pour une variole confluente.

8 piqûres sont pratiquées en même temps sur la narine et la lèvre supérieure gauche, avec une lancette chargée de ce produit.

11 avril. — Sur les deux flancs, on constate une légère rougeur sans éruption concomitante. La narine et les lèvres présentent les traces de piqûres sans autre apparence morbide.

25. — Inoculation naso-labiale gauche avec un vaccin très énergique.

29. — Aucune apparence d'éruption.

En résumé : Aucune réaction. Immunisation complète.

LAPIN N° 3. — Le 23 avril 1908, sur le dos rasé et mis à vif avec du papier de verre d'un lapin de 2 kilos, on frotte des tampons d'ouate aseptique imprégnés d'une semence variolique de même origine et de même composition que celle employée pour le lapin n° 1.

27 avril. — Placard eczémateux au point d'inoculation.

30. — Animal amaigri (1 kilo 500) dont la partie inoculée du dos est recouverte d'une véritable carapace jaunâtre laissant suinter, par ses crevasses, une sérosité purulente.

4 mai. — On gratte à la curette les croûtes qui recouvrent une partie de la zone inoculée.

8 mai. — Sur les endroits curettés se forment de nouvelles croûtes brunes, d'apparence banale, qui se différencient nettement de la carapace jaunâtre qui persiste, avec les mêmes caractères, dans les endroits laissés intacts.

Sur le flanc droit préalablement rasé, vaccination d'épreuve suivant le procédé Calmette-Guérin.

13. — Aucune éruption vaccinale.

26. — Le dos de l'animal présente des cicatrices blanches, gaufrées, qui rappellent un peu les cicatrices varioliques.

En résumé : Carapace jaunâtre. Immunisation complète.

LAPIN N° 4. — Le 22 mai 1908, on procède à l'inoculation, sur le dos rasé d'un lapin de 2 kilos 300, d'un mélange, par parties égales, de glycérine, d'eau salée physiologique et de croûtes, finement pilées, recueillies sur le dos du lapin n° 3, le 4 mai 1909.

La zone antérieure est inoculée à la pipette avec le liquide qui surnage après une courte centrifugation du mélange.

La zone postérieure est recouverte, après dénudation au papier de verre, du produit qui compose le culot de centrifugation.

29. — Zone antérieure = 0 ; zone postérieure = quelques croûtes jaunâtres.

3 juin. — Vaccination d'épreuve avec du vaccin Chambon à 1/100°. Résultat absolument négatif.

En résumé : Inoculation en 2^e passage. Aucune réaction. Immunisation totale.

LAPIN N° 5. — Le 4 mai 1908, sur le dos préalablement rasé d'un lapin de 2 kilos, on inocule à la pipette, le liquide qui surnage d'un mélange par parties égales de glycérine pure, d'eau salée à 9/1000 et de croûtes varioliques provenant de la femme G..., veuve B..., atteinte de variole confluyente (produit employé sur les génisses n°s 4, 5, 6).

L'ensemencement du mélange sur gélose donne quelques colonies de staphylocoque blanc.

8 mai. — On constate une dizaine de petits nodules disséminés et à peine saillants, qui disparaissent le lendemain sans laisser de traces.

19. — Vaccination d'épreuve.

26. — Aucune éruption vaccinale.

En résumé : Une dizaine de petits nodules fugaces. Immunisation totale.

LAPIN N° 6. — Le 6 avril 1910, au lit même du malade, on pratique sur cet animal une triple inoculation naso-labiale, dorsale et cornéenne, avec les mêmes produits que pour la génisse n° 15. L'inoculation naso-buccale est faite par 3 piqûres virulentes sur la narine gauche et autant sur la partie interne de la lèvre droite; l'inoculation dorsale, avec une pipette mousse promenée sur la surface du dos fraîchement rasée. La charge virulente de 20 vaccino-styles environ est employée dans cette opération.

Le 9 et le 11 avril. — Réaction banale sur la région dorsale. Rien sur la muqueuse naso-labiale et ni sur la cornée.

Le 12, 13 et 14 avril. — Sur la narine gauche se développe une petite élevation, avec dépression centrale, remplie par une croûte brunâtre. C'est une lésion traumatique, provoquée par la pointe de la lancette engagée trop profondément sur ce point. Le petit nodule est raclé et inoculé séance tenante sur la narine d'un lapin neuf. Le résultat de cette épreuve fut absolument nul.

Le 16. — Sur la lèvre droite, apparition de 2 petites élevures blanches, reposant sur un fond rouge, qui disparurent très rapidement.

Le 18. — Sur la narine gauche, on découvre deux petites élevures fugaces similaires.

Le 6 *mai*, à l'Académie de médecine où ce lapin a été transporté, on lui fait subir une saignée de 6 cc. à la carotide droite, puis on l'inocule sur le flanc gauche et la muqueuse naso-labiale, avec un vaccin dilué à 1/100.

Le 11. — Au milieu de la surface inoculée dorsale, apparaissent de petites saillies submiliaires à peine appréciables, marquées au centre par une dépression rouge, légèrement encroûtée. Sur le bord supérieur de la narine existent deux petites saillies à peine appréciables, couronnées par une croûtellette : rien sur le bord inférieur, ni sur la lèvre.

Le 18. — Deuxième saignée de 5 cc.

Le 20. — Le sérum des deux saignées du 6 et du 18 mai, sont inoculées parallèlement sur les deux flancs d'un lapin neuf de 3 kil. 830. Celui du 6 mai, antérieur à l'inoculation vaccinale, donne lieu à une éruption très confluyente ; celui du 18 mai, postérieur à la vaccination, à une éruption fruste (4, 6 éléments par centimètre carré).

En résumé : Quelques petites papules naso-labiales, de spécificité douteuse, non inoculables au lapin. Immunisation presque complète.

LAPIN N° 7. — Le 12 *avril* 1910, inoculation à cet animal, au lit même du malade, de la semence variolique employée pour la génisse n° 16. On pratique, avec la lancette chargée de matière virulente, 3 piqûres sur le bord inférieur des 2 narines et sur la face interne de la lèvre droite, ainsi que des scarifications superficielles et multiples sur la cornée gauche.

Du 14 au 18, aucune apparence morbide.

Le 18, petite tache punctiforme sur la cornée.

Le 4 *mai*, à l'Académie de médecine, après une saignée à la carotide, de 8 cc., on vaccine cet animal sur le dos avec une dilution au 1/10 et, en outre, avec le même vaccin non dilué, sur les deux bords de la narine gauche et la face interne de la lèvre droite.

Le 9. — Quelques éléments petits, mal formés, se détachent seuls sur la surface squameuse d'inoculation dorsale. Sur le bord

supérieur de la narine, s'alignent 3 petits éléments avortés, figurés par de simples croûtelles. Sur la surface interne de la lèvre droite, s'élève un élément petit, mais assez caractéristique.

Le 18. — Saignée de 5 cc.

Le 20. — Inoculation sur l'un et l'autre flanc d'un autre lapin, d'une dilution vaccinale dans le sérum prélevé avant et après la vaccination (le 4 et le 18 mai).

Le 23. — L'éruption est plus confluyente sur le flanc inoculé avec la dilution vaccinale dans le sérum prélevé avant la vaccination.

En résumé : Aucune réaction. Immunisation très nette.

LAPIN n° 8. — Inoculé au lit du malade, le 22 avril, sur le dos, les lèvres et les cornées, avec la même semence que la génisse n° 17.

Du 22 au 30. — Aucune réaction spécifique. Le champ d'inoculation dorsal est converti en une surface squameuse, couverte de lésions traumatiques diverses : égratignures, piqûres, etc., mais exempte de toute apparence de lésions spécifiques. Sur la cornée, on relève les traces à peine visibles des piqûres. Les 2 cornées ont leur transparence normale.

Le 6 mai. — A l'Académie de médecine, vaccination d'épreuve sur le dos, avec une dilution à 1/400, et sur la muqueuse nasolabiale, avec de la pulpe non diluée.

Le 11. — Le champ d'inoculation dorsal, légèrement squameux, est couvert de petits élevures submiliaires, croûteuses, légèrement déprimées au centre. Sur la narine, la trace des piqûres est visible, mais sans papulation.

Le 20. — Inoculation, sur le dos d'un lapin neuf, d'une dilution vaccinale dans le sérum prélevé avant et après la vaccination du 6 mai.

Le 25. — La dilution vaccinale dans le sérum prélevé avant la vaccination donne une éruption confluyente, l'autre, une éruption discrète (2, 4 éléments par emc.)

En résumé : Aucune réaction. Immunisation partielle.

LAPIN n° 9, inoculé, le 9 mai 1910, au lit du malade, sur le dos, le nez et la cornée gauche, avec la même semence que le taurillon n° 18.

Du 11 au 25. — Aucune apparence morbide.

En résumé : Aucune réaction. La recherche de l'immunisation n'a pas été faite.

LAPIN n° 10, inoculé le 25 mai 1910, sur le flanc gauche, la cornée gauche, la narine gauche et la face interne de la lèvre droite, avec la même semence que la génisse n° 19.

Le 31 mai. — Ebauche de réaction phlegmasique sans autre forme morbide.

En résumé : Aucune réaction spécifique. La recherche de l'immunisation n'a pas été faite.

LAPINS n°s 11, 12, 13, 14, 15. — Ces 5 lapins furent inoculés sur le dos simultanément le 26 août 1909, avec des croûtes varioliques de B. . ., Félix, conservées à la glacière depuis un an et demi environ (Voir génisses n°s 3, 4, 7, 8).

Du 27 août au 4 septembre 1909, aucun de ces animaux n'accusa le moindre symptôme morbide.

La vaccination d'épreuve pratiquée à des jours différents, suivant les animaux, avorta à partir du 7^e jour.

En résumé : Immunisation malgré la date très ancienne du prélèvement des croûtes varioliques.

Ainsi les lapins, pas plus que les génisses variolisées, n'ont, entre nos mains, répondu à l'inoculation variolique par une pustule vaccinale. Sur un lapin (n° 3), nous avons observé une carapace croûteuse jaunâtre analogue à celle décrite par M. Freyer ; mais son inoculation à un 2^e lapin (n° 4), si elle a déterminé une immunisation parfaite, vis-à-vis de la vaccine, a cependant été impuissante à fournir une souche variolo-vaccinale. Un autre lapin (n° 5) présenta au 4^e jour, une dizaine de nodules disséminés, qui retrocédèrent sans laisser de traces. Enfin le lapin n° 6, inoculé avec du virus frais,

montra aux points inoculés, nez ou lèvres, quelques petits nodules de nature spécifique douteuse, de réinoculation impossible. Mais si la plupart des animaux ne réagirent en aucune manière à la variolisation, tous, et ce fait, par sa constance, acquiert une importance particulière, se montrèrent à partir du 7^e jour, soit absolument, soit partiellement réfractaires à la vaccination d'épreuve. Il semble donc que l'immunité vis-à-vis de la vaccine se développe avec une facilité plus grande chez le lapin que chez la génisse.

Expériences sur les singes.

Les singes (*macacus rhésus* et *macacus nemestrinus*) furent inoculés à l'aide de scarifications sur le dos préalablement rasé. On employa les mêmes souches varioliques que pour les lapins et les génisses.

Sept singes furent variolisés ; en outre, deux singes témoins servirent à la comparaison et au contrôle de l'éruption vaccinale d'épreuve.

SINGE N° 1 (*macacus rhésus*) inoculé le 26 août 1909, par 19 scarifications recouvertes d'un mélange glycérimé de croûtes varioliques, conservé à la glacière depuis un an et demi environ (semence des génisses n°s 3 et 5).

Le 1^{er} septembre, les scarifications sont recouvertes de squames jaunâtres. Aucune élévation thermique, mais mononucléose immédiate, sans adénopathies, ni splénomégalie.

28. — La mononucléose a persisté pendant le mois de septembre (le 16 septembre elle a atteint 70 %). C'est pour ce motif que l'on a retardé jusqu'à ce jour, la vaccination d'épreuve. Après une prise de sang à la veine fémorale, on inocule sur le dos de cet animal, par 6 scarifications, du vaccin Chambon pur, frais et stérile.

7 octobre. — Une scarification stérile.

Une scarification avec 2 pustulettes séparées.

Quatre scarifications recouvertes d'une trainée vaccinale.

Enfin, il existe une vésicule supplémentaire due vraisemblablement à une inoculation accidentelle.

ETUDE DU SÉRUM. — Le 30 septembre, on inocule dans deux carrés tracés sur le dos d'un lapin, une dilution vaccinale à 1/500 dans, pour le carré antérieur, le sérum du singe n° 1 et dans, pour le carré postérieur, une solution saline à 7/1000.

5 octobre. — Zone antérieure (sérum du singe n° 1) : 0 élément.

Zone postérieure (solution saline) : éruption confluyente.

SINGE N° 1 bis, témoin (*macacus rhesus*), est vacciné le 28 septembre 1909, parallèlement au singe n° 1, par 10 scarifications.

Le 4 octobre, sa température monte à 41°2, en même temps que débute l'éruption.

Le 7. — Toutes les scarifications sont couvertes par de grosses pustules pleines et rondes qui les débordent largement.

Le 16 novembre. — Revacciné sans succès par 16 scarifications.

En résumé : Le singe n° 1 n'a accusé, après la variolisation cutanée, aucun autre phénomène morbide, qu'une mononucléose sanguine persistante. Par contre, il se montra partiellement réfractaire à la vaccination, et son sérum fut virulicide vis-à-vis du vaccin.

SINGE N° 2 (*macacus rhesus*). — Le 5 octobre 1909, inoculation dorsale par 10 scarifications d'un échantillon du virus variolique déjà employé pour le singe n° 1.

Du 5 au 16, aucune réaction. Pas de modifications de la formule sanguine. Ce jour, prise de sang à la veine humérale gauche, et vaccination, par dix incisions cutanées dorsales, avec du vaccin Chambon pur, récent et stérile.

21. — Eruption discrète :

3 scarifications avec une pustulette.

3 — deux pustulettes isolées.

5 — une trainée vaccinale.

23. — L'éruption a augmenté; elle était donc retardée par rapport à celle du singe témoin (n° 2 *bis*), dont d'ailleurs elle n'atteint pas la gravité.

27. — Le singe meurt accidentellement (froid).

Autopsie : Rien à noter en dehors de lésions tuberculeuses discrètes du poumon et des ganglions mésentériques.

SINGE N° 2 *bis*, témoin (*macacus rhésus*). — Le 16 octobre 1909, après une prise de sang à la veine humérale droite, inoculation par 10 incisions cutanées dorsales de vaccin Chambon récent, pur et stérile.

Le 21. — Magnifique éruption vaccinale.

1 scarification avec 1 pustulette.

1 — 2 pustulettes confluentes.

2 — trainée vaccinale.

6 — transformées en grosses papules arrondies.

Le 23. — L'éruption suppure abondamment.

Le 30. — D'épaisses croûtes recouvrent des clapiers purulents.

Le singe meurt, probablement de cette lésion suppurative cutanée.

L'autopsie révèle des lésions tuberculeuses discrètes.

ETUDE COMPARATIVE DU SÉRUM DES SINGES 2 ET 2 *bis*. — Le 18 octobre, sur le dos d'un lapin, on inocule dans deux carrés, une dilution vaccinale à 1/100 dans, pour le carré antérieur, le sérum du singe n° 2 prélevé le 16 octobre, le 41° jour de la variolisation et, dans, pour le carré postérieur, le sérum du singe n° 2 *bis*, recueilli à la même date.

Le 23. — Zone antérieure (singe variolisé) : 0,75 éléments par cm.q.

— Zone postérieure (singe témoin) : 0,87 —

En résumé : Le singe n° 2 ne présenta aucun phénomène morbide consécutif à la variolisation. Il se montra cependant partiellement immunisé (éruption retardée et moins grave (vis-à-vis de la vaccination. Les propriétés virulicides de son sérum furent peu accusées.

SINGE n° 3 (*macacus nemestrinus*). — Le 7 janvier 1910, on procède à l'inoculation de cet animal, avec du virus récolté sur un enfant non vacciné, atteint de variole confluyente (voir génisse n° 9). Des scarifications très superficielles ont été pratiquées sur la peau du dos : sur les 17 scarifications que l'on fait à droite, onensemence le produit de grattage hyalin de vésiculo-pustules et sur les 16 scarifications de gauche, le produit purulent récolté, simultanément, dans des pustules.

Le 12. — Simple rougeur des scarifications.

Le 13 (6^e jour). — Les scarifications sont le siège d'élevures, recouvertes de croûtelles jaunâtres, sans réaction inflammatoire de voisinage. A gauche 12 scarifications sur 16 ont pris ; à droite, du côté inoculé avec la lymphe hyaline, 16 sur 17 ont répondu à l'inoculation variolique.

La température est de 37°6. Le singe a beaucoup maigri.

Le 14 -- Des deux côtés, les scarifications sont couvertes de pustules varioliques, semblables, en tous points, à des pustules vaccinales. Il est à remarquer que sur le flanc droit, les pustules plus nombreuses et plus grosses, sont, en majorité, confluentes.

Le 15. — On procède à la récolte de ces pustules, par grattage avec une curette. Le produit est immédiatement inoculé à 2 lapins, l'un sur le dos seulement, l'autre sur le dos et la cornée, en prenant soin d'ensemencer séparément le produit prélevé sur le flanc droit et celui récolté sur le flanc gauche du singe.

Cette précaution fut inutile ; les inoculations restèrent stériles. C'est cette première semence qui fut inoculée, sans succès, à la génisse n° 10.

En résumé : Eruption variolique primaire plus accusée avec la lymphe variolique hyaline qu'avec la lymphe purulente. Pas d'éruption secondaire. L'inoculation au lapin en 2^e passage fut impossible.

SINGE n° 4 (*macacus rhésus*), inoculé le 31 janvier, avec du virus recueilli dans un cas de variole confluyente. Onensemence les 14 scarifications du flanc gauche, avec le contenu sanguinolent de vésiculo-pustules non suppurées et les 15 scarifications du flanc droit, avec de la lymphe purulente.

Le 4 février (4^e jour). — Belles pustules de l'un et l'autre côté, cependant sur le flanc gauche, les pustules sont plus belles, plus nombreuses, et ont une tendance marquée à la confluence.

Le 5. — Le singe très abattu et amaigri meurt dans la nuit.

L'autopsie ne révèle rien d'anormal, en dehors de quelques ganglions mésentériques caséeux. Les poumons sont sains. Il est incontestable que cet animal a succombé plus à l'infection variolique qu'à l'infection tuberculeuse.

En résumé : Belle éruption primaire plus accusée du côté inoculé avec la lymphé hyaline ; pas d'éruption secondaire.

SINGE N° 5 (macacus rhésus). *Le 12 février 1910,* on procède à l'inoculation de cet animal avec de la lymphé variolique hyaline prélevée sur une malade entrée au début d'une variole discrète.

Le 16 février (4^e jour). — Toutes les scarifications sont boursouflées et rouges. Par ailleurs, un coup de rasoir est lui-même tuméfié, présentant déjà quelques pustulettes. Entre les scarifications, on peut voir, par transparence, quelques papulo-vésicules.

Le 17 (5^e jour). — Toutes les scarifications sont recouvertes de grosses pustules ; entre elles, siègent quelques papules aberrantes dont le nombre semble avoir augmenté depuis hier.

Le 19 (7^e jour). — On procède à la récolte du virus.

En résumé : Belle éruption variolique primaire.

SINGE N° 6 (macacus rhésus). *Le 23 février 1910,* cet animal est inoculé parallèlement à la génisse n° 12 ; mais l'inoculation du singe est pratiquée au lit même du malade, avec du virus non glycérimé. Cet ensemenement est fait par 9 scarifications dorsales longitudinales.

Le 24 février (24 heures). — Les traits de scarification sont masqués par une boursoufflure nette, limitée par une croûte d'une seule tenue.

Le 26 (3^e jour). — Les scarifications commencent à se vésiculiser.

Le 27 (4^e jour). — Toutes les stries d'inoculation sont le siège d'une éruption pustuleuse, qui ressemble à s'y méprendre à une éruption vaccinale. On procède à la récolte.

En résumé : Belle éruption variolique primaire.

SINGE n° 7 (*macacus rhésus*), inoculé le 28 mars 1910, au lit même de la malade, parallèlement à la génisse n° 14. L'ensemencement est pratiqué, à gauche par 10 scarifications, à droite par quelques grattages, purement épidermiques, faits au vaccinostyle.

Le 4^{er} avril (4^e jour). Les scarifications commencent à se boursoufler, laissant deviner des vésicules naissantes.

Le 4 (7^e jour). — Toutes les scarifications sont couvertes de belles pustules entre lesquelles on observe quelques éléments supplémentaires. Par contre, la zone inoculée par grattage épidermique ne présente que 7 à 8 petites vésiculo-pustules.

Le 7 (10^e jour). — On remarque, à la face et dans le creux de l'aisselle droite, 4 à 5 pustules en voie de dessiccation, soit pustules spontanées secondaires, soit éléments d'auto-inoculation.

Le 8 (11^e jour). — On procède à la récolte de la semence variolique.

Le 9 (12^e jour). — Les éléments grattés le 8, sont couverts de grosses croûtes brunes. On remarque 2 pustules en voie de dessiccation à la partie interne de la cuisse gauche, et 1 pustule sur la lèvre supérieure. Cette découverte semble indiquer qu'il ne s'agit pas d'une inoculation accidentelle. Car, outre qu'il n'existe pas trace de lésions de grattage, ces différents éléments offrent tous les caractères des vésiculo-pustules d'une variole discrète.

Le 14 (17^e jour). — Les croûtes qui recouvrent les scarifications sont sur le point de tomber. Les petites pustules qui recouvraient les inoculations superficielles ont disparu sans laisser de traces, ainsi que les éléments éruptifs secondaires.

En résumé : Eruption primaire suivie de l'éruption secondaire de quelques vésiculo-pustules

L'intérêt de ces expériences de variolisation réside dans la preuve qu'elles apportent, de la virulence des semences varioliques employées sur les bovidés. Evidemment les croûtes anciennes, avec lesquelles furent inoculées certaines génisses, n'avaient qu'une virulence atténuée puisque, sur le singe, elles ne se montrèrent

pas capables de créer une pustule d'inoculation variolique ; mais la lymphe fraîche, en particulier la lymphe hyaline plus active à n'en pas douter (singés n^{os} 3 et 4), ne manqua jamais de produire de grosses pustules varioliques, ressemblant à s'y méprendre à de grosses pustules vaccinales. Une fois même (singe n^o 7), on put observer une éruption secondaire discrète.

Elles prouvent encore, si l'on peut tirer une conclusion d'une seule expérience, que l'élément variolique primaire, comme l'avait vu M. Voigt, n'est pas plus inoculable à la génisse ou au lapin, que l'élément variolique généralisé de la variole humaine (singe n^o 3).

Que conclure de l'ensemble de ces expériences ?

Pour le moment, ce fait seul que, tandis que nous ne pouvions réaliser la transformation variolo-vaccinale en inoculant à 19 veaux et à 15 lapins, un virus incontestablement actif, les génisses inoculées à blanc dans les étables de l'Institut supérieur de vaccine, présentaient pour la plupart, une éruption vaccinale légitime.

ETUDE CRITIQUE

Les tentatives de transformation variolo-vaccinale que nous avons réalisées, ont continué la longue série des échecs des expérimentateurs français. Peut-on incriminer les conditions dans lesquelles elles furent réalisées? Il convient de le rechercher avec l'espoir, en discutant impartialement les expériences relatées au début de ce travail, de pénétrer « le pourquoi mystérieux » de cette controverse.

Les premiers auteurs qui se sont occupés de la variolo-vaccine, ont relaté des observations plutôt que des expériences.

Les uns, frappés par la coexistence fréquente des épidémies de variole et des épizooties pustuleuses « qui, suivant le mot de Dupuy, naissent, règnent et s'éteignent » simultanément, rapportent ce phénomène à la contagion et le considèrent comme une preuve de la transformation de l'une des maladies en l'autre. On sait aujourd'hui que l'identité des causes secondes, de quelque nature qu'elles soient, suffit à expliquer ces faits. Cette coïncidence, sur laquelle reposent en partie les conclusions de John Baron et de Depaul, a été de nouveau signalée récemment par M. Lecercle (44) qui prouve avec statistiques à l'appui, la fréquence des revaccinations

positives en période d'épidémie de variole et, réciproquement, leur anormale rareté ultérieure. Il attribue la parallélisme qui existe entre les courbes des deux affections, à des conditions de réceptivité identiques pour les germes « probablement semblables » de la vaccine et de la variole.

Les autres, tels que Gassner, Sonderland, Ceely, dans une de ses expériences, se basent sur l'observation de variolisations accidentelles ou expérimentales par des procédés qui nous paraissent aujourd'hui rudimentaires. Il s'agit d'animaux qui ont léché la literie de varioleux ou qu'on a enveloppés dans les draps de malades morts de leur maladie. Il est possible que ces animaux aient ainsi acquis, avec ou probablement sans éruption variolique, une immunité vis-à-vis de la vaccine, analogue à celle de la plupart des animaux que nous avons variolisés ; mais personne n'oserait soutenir aujourd'hui qu'ils aient présenté une éruption variolo-vaccinale. On peut donc faire abstraction de ces expériences sur lesquelles d'ailleurs l'on n'a que des renseignements incertains.

Depuis les expériences de Thiele, Reiter et Ceely, les tentatives de transformation variolo-vaccinale ont été pratiquées avec une technique qui a varié dans le détail, plutôt que dans la base. Il est donc facile de les grouper pour les étudier.

Les bovidés et les équidés étant, par excellence, les *animaux* vaccinifères, c'est à eux que l'on s'est adressé le plus souvent. Parfois cependant on a cherché à

modifier la semence variolique, avant de la cultiver sur le bœuf, en l'inoculant soit au singe (Eilerts de Haan, Bécclère, Monckton Copeman, Brinckerhoff), soit à l'âne ou au mouton (Chaumier, Voigt), soit enfin au lapin (Stumpf, Freyer). On est mal fixé sur l'emploi des autres animaux.

Les premiers expérimentateurs (Thiele, Ceely, Warlomont, Chauveau, Berthet) opérèrent sur des animaux adultes. Depuis plus de vingt ans, on leur préfère les sujets jeunes, en particulier les génisses de deux à cinq mois.

C'est au jeune âge des animaux qu'il emploie que Hime attribue le succès de ses expériences ; M. Chauveau lui-même, pense que les jeunes bovidés « se prêtent probablement mieux » que les adultes à la culture de la variole, sans cependant donner la vaccine. Par contre, Fischer, Eternod et Haccius reconnaissent que la jeunesse des animaux employés à Lancy n'a pu influencer leurs expériences, puisque les bovidés adultes inoculés avec du variolo-vaccin, ont réagi entre leurs mains exactement comme les veaux. Les expériences de MM. Juhel-Renoy et Dupuy montrent que l'organisme des jeunes bovidés ne se prête pas mieux que celui des adultes à la culture du virus variolique. Il est cependant aujourd'hui classique, par analogie sans doute avec la vaccine, de varioliser, non les bœufs, mais les veaux. Aussi, dans nos expériences, nous nous sommes adressé exclusivement à de jeunes sujets : sur 19 veaux de moins d'un an que nous avons inoculés de variole, deux seulement ont eu une éruption papuleuse discrète ; pas un n'a présenté une seule pustule. Aussi nous croyons-nous en droit

de conclure que les veaux inoculés suivant les procédés et avec les matériaux auxquels nous avons eu recours, ne sont pas susceptibles, malgré une différence de réceptivité individuelle toujours possible, de répondre à la variolisation, par une éruption pustuleuse.

Nous ne pensons pas pouvoir discuter utilement sur l'utilisation de l'âne ou du mouton sur lesquels nous n'avons pas expérimenté et dont l'emploi a été jusqu'ici exceptionnel.

Le passage par le singe a été vanté par MM. de Haan et Copeman. Ce dernier auteur attribue une partie de ses succès à la virulence plus grande de la pustule d'inoculation variolique et considère que s'il avait pu se procurer sur l'homme de la lymphe de pustule primaire, il aurait obtenu un résultat analogue. La seule expérience que nous ayons pratiquée, il est vrai, avec non de la lymphe mais des croûtes varioliques de singe (génisse n° 10) est restée négative. Nous ne saurions tirer une conclusion d'une expérience unique. Mais nous nous abritons derrière l'autorité de M. Voigt qui, alors qu'il avait réussi plusieurs inoculations directes de l'homme au veau, échoua en 1895-96, dans des expériences exécutées suivant la méthode décrite par M. Copeman.

La variolisation du lapin a été réalisée pour la première fois par MM. Roger et P.-E. Weil ; mais ces auteurs, dont l'objectif n'était pas la production d'une souche variolo-vaccinale, ont exclusivement tenté l'inoculation sous-cutanée qui leur donna parfois des éruptions papuleuses. C'est donc surtout depuis les travaux de MM. Calmette et Guérin sur le renforcement des souches vaccinales par passage sur le lapin, que l'idée s'est imposée d'employer cet animal pour la transplantation

variolo-vaccinale. Une tentative de M. Stumpf fut couronnée de succès ; à deux reprises M. Freyer obtint le même résultat. Il est donc aujourd'hui classique en Allemagne, malgré les échecs de MM. Meder (de Cassel), Médler (de Cologne) et Freyer, lui-même, de considérer le lapin comme l'animal de choix pour l'inoculation variolique. Or nous avons variolisé une quinzaine de lapins, sans autre résultat que de les rendre réfractaires à l'inoculation vaccinale d'épreuve. Un seul lapin présenta une éruption papuleuse discrète ¹. Nous croyons donc pouvoir conclure nettement que le lapin ne réagit pas à l'inoculation variolique par une éruption pustuleuse.

Divers *modes opératoires* ont été employés. Parmi ceux-ci, il convient, semble-t-il, de faire abstraction de certains procédés tels que l'inoculation par voie veineuse, digestive, respiratoire ou sous-cutanée, car ils n'ont jamais donné de résultats appréciables, malgré la valeur des expérimentateurs parmi lesquels on compte M. Chauveau.

La presque totalité des inoculations furent pratiquées par la voie cutanée. Mais tandis que M. Chauveau employa exclusivement la méthode des piqûres à la vulve, la majorité des insertions varioliques furent faites par une voie plus large, et non plus à la vulve, mais sur les flancs. Les uns, tels que Ceely et Layet, employèrent les sétons ; d'autres les incisions ou les scarifications. M. Eternod

¹ C'est à tort que M. Voigt dans son rapport annuel sur les travaux vaccinaux de 1910, nous fait dire que sur un lapin, nous avons obtenu des pustules. Le reproche qu'il nous adresse de ne pas avoir inoculé au veau cette éruption, n'est donc pas fondé.

inventa la dénudation au papier de verre. Or, c'est à tel ou tel procédé d'inoculation que certains expérimentateurs ont attribué en grande partie la réussite de leurs expériences. M. Chauveau n'ayant pu, avec la lymphe de Lancy, reproduire qu'une éruption papuleuse, Fischer et Eternod lui reprochèrent « de ne s'être pas appliqué à vérifier avec soin la voie d'expérimentation suivie à Carlsruhe ou à Lancy », se bornant à inoculer la lymphe d'Haccius à la vulve, par la vieille méthode des piqûres.

En 1892, M. Freyer conseillait encore les incisions qui lui paraissaient le meilleur procédé ; cependant les piqûres et les incisions n'avaient donné à M. Eternod que des papules analogues à celles qu'avait obtenues la Commission Lyonnaise. M. Chaumier insiste sur l'importance d'une grande porte d'entrée et scarifie un large champ d'inoculation.

Les expériences modernes ont, en général, été faites d'une façon plus éclectique, et il est d'usage actuellement d'employer, sur le même animal, les divers modes d'inoculation. Cependant non seulement les expériences de Juhel-Renoy, mais encore la plupart de celles des expérimentateurs allemands sont restées négatives. Lorsqu'ils ont obtenu un succès, ils avaient opéré de façon identique.

Il ne semble donc pas (et nos expériences où furent vainement essayés tous les modes opératoires nous confirment dans cette opinion) que ce soit au procédé d'inoculation que l'on puisse attribuer les échecs ordinaires de l'inoculation variolique.

Plus nombreuses encore sont les divergences qui

séparent les différents expérimentateurs sur le *choix du virus variolique*. Certains produits ne furent employés qu'à titre exceptionnel : M. Layet obtint une pustule avec du sang de varioleux recueilli une heure avant la mort ; M. Stumpf eut recours à la culture d'un bacille qui fut ultérieurement reconnu non spécifique ; M. Freyer inocula le produit de culture d'œufsensemencés de matière variolique. Ces expériences sont restées isolées.

On a eu recours plus généralement à l'inoculation des éléments varioliques. La majorité des auteurs n'ont qu'une confiance médiocre dans l'emploi des croûtes (qui ont cependant donné un succès à Klose en 1904) et préférèrent la lymphe ou plutôt le produit de grattage des vésico-pustules. Mais faut-il choisir, comme le firent presque tous les expérimentateurs, les cas de variole grave, à cause de la virulence plus grande du produit ou préférer les varioles bénignes que déconseille M. Stumpf mais que choisit M. Chaumier, en raison de leur ressemblance plus grande avec la vaccine ?

L'époque la plus favorable pour la récolte du virus est également mal connue, aussi Fischer prélève-t-il la semence variolique chaque jour depuis l'apparition jusqu'à la suppuration des éléments. Ce procédé est assez communément employé depuis cette époque par les expérimentateurs, d'ailleurs assez rares, qui ont pu recueillir eux-mêmes la semence variolique. Mais doit-on l'employer immédiatement et l'inoculation au lit même du malade est-elle le procédé de choix ; ou, suivant la pratique vaccinale, une conservation à la glacière de la lymphe variolique glycinée pendant un temps plus ou moins long, est-elle susceptible, par des-

truction des germes adventices, d'augmenter la virulence du produit ? C'est en variolisant un animal dans la baraque même des varioleux que Fischer obtient son succès de 1886. La lymphe qu'emploient Haccius et Eternod leur est au contraire envoyée à Genève, de fort loin parfois : Berne, St-Dié, Gênes. M. Freyer, en 1895, réussit avec de la lymphe conservée à la glacière alors qu'il avait échoué avec cette même lymphe lorsqu'elle était fraîche. M. Voigt, en 1904, obtient ses plus beaux résultats avec de la semence conservée 3 mois à la glacière. Enfin M. Stumpf déconseille le virus frais qui, n'ayant pas eu le temps de se purifier, ne donne que des résultats avortés, mais recommande qu'on le mette à la glacière immédiatement après son prélèvement.

Par l'emploi du singe, animal particulièrement réceptif vis-à-vis de la variole, nous avons pu reconnaître l'activité plus grande de la semence variolique hyaline fraîche. La lymphe purulente produit des éléments moins nombreux et moins beaux ; avec le virus ancien, croûtes ou lymphe, l'éruption manque généralement et seule, apparaît une immunisation partielle. La remarque de M. Brinkerhoff est donc fort juste : en vieillissant, le virus s'atténue et perd le pouvoir de produire l'exanthème alors qu'il conserve encore celui de créer l'immunité.

Certains auteurs insistent sur la *quantité* du virus inoculé. C'est là une condition dont personne ne discute la valeur. La seule limite réside dans la difficulté que l'on éprouve ordinairement à se procurer de la semence variolique.

Nos expériences comme celles de Juhel-Renoy ont été

réalisées avec les semences les plus diverses : produits de grattage de la pustule, lymphes transparentes ou opaques, sérosité purulente extraite de phlyctènes et enfin croûtes varioliques. *Nous avons eu du virus en abondance; nous l'avons recueilli nous-mêmes et nous l'avons inoculé dans des conditions en quelque sorte idéales.* Tantôt l'inoculation se faisait au lit même du malade, sans cependant introduire l'animal dans la salle des varioleux; tantôt elle était retardée, mais la lymphe était glycerinée et immédiatement placée à la glacière. L'activité du virus était incontestable puisque sur le singe, il déterminait une éruption variolique typique. Et cependant, comme Juhel-Renoy, nous avons échoué !

Notre technique ne peut donc être rendue responsable de nos échecs, puisqu'elle ne diffère point des techniques étrangères. Nos expériences sont similaires à tous les points de vue, sauf un seul, qui nous semble avoir son importance : le choix du local où se pratiquent les interventions.

Par l'analyse que nous avons faite des travaux qui traitent de la variolo-vaccine, on voit « ou bien que les expérimentateurs, sobres de détails, ne mentionnent pas qu'ils ont pris la précaution de pratiquer les inoculations varioliques loin de l'Institut vaccinal, ou bien que maintes recherches sont poursuivies en plein centre vaccinogène, et dans des conditions où, aides et instruments, peuvent, vis-à-vis d'animaux aussi réceptifs pour la vaccine, jouer le rôle d'agents vaccinifères ».

C'est là une éventualité contre laquelle M. Chauveau a, depuis longtemps déjà, mis en garde les expérimenta-

teurs. Il a en effet, rappelons-le, constaté une contamination de ce genre quand, parmi les papules varioliques produites par la lymphé variolo-vaccinale de Lancy, il a découvert une pustule vaccinale légitime, liée indiscutablement à une inoculation accidentelle par le vacher.

MM. Pourquier et Ducamp partagent cet avis.

M. Meder, adepte convaincu de la variolo-vaccine, attire également l'attention sur l'apparition possible de pustules encroûtées chez des veaux non inoculés séjournant à l'étable des animaux vaccinés et relate dans une tentative de variolisation négative, la survenue d'une pustule qu'il attribue à la transmission vaccinale.

Plus instructif encore est l'épisode que rapporte au Congrès vaccinal de Hambourg, M. Mœvius, directeur de l'Institut vaccinogène d'Oppeln. Nous l'avons rappelé précédemment ; il est inutile d'y revenir.

On conviendra que dans ces conditions, les expériences d'inoculation à blanc que nous avons réalisées à l'Académie de médecine ont quelque importance par la restriction qu'elles apportent à la valeur des réussites variolo-vaccinales réalisées dans les Etablissements vaccinogènes. « Si nous avons mélangé un peu de virus variolique à la glycérine dont était chargée exclusivement la lancette, nous n'aurions pas hésité à proclamer que nous avons créé une souche de variolo-vaccine, d'autant plus que c'est précisément sous l'apparence de cette pustulation discrète et éparse qu'elle semble parfois être apparue aux yeux de ceux qui ont eu la bonne fortune de réussir. »

« Ce jugement hasardé n'a-t-il pas été réellement commis dans certaines expériences inscrites à l'actif du succès ?

Certaines expériences parmi les plus anciennes et le plus souvent citées ne donnent pas l'impression que toutes les précautions aient été prises avant, pendant et après l'inoculation, pour éviter la contamination vaccinale par les personnes, les instruments ou le milieu. »

Dans les expériences de Reiter, une épidémie de cow-pox se développe dans l'étable des animaux variolisés, comme s'il se fût agi d'un mélange vaccinal et variolique. La contamination vaccinale paraît fort probable dans les expériences de Ceely dont seules les premières inoculations furent vaccinifères, comme si sa lancette se fût essuyée au cours de l'expérience ainsi que le remarque M. Chauveau ; elle est possible dans les expériences de Haccius qui au Congrès vaccinal de Vienne, rapporta que dans des tentatives ultérieures pratiquées hors de l'Institut vaccinal, il n'eût que des insuccès. En 1881, M. Voigt ne réussit qu'une seule fois, celle précisément où il avait inoculé simultanément la variole et la vaccine. Hime n'obtient-il pas des résultats positifs en première génération parce qu'il variolise les animaux sur la table de vaccination ordinaire, sur laquelle l'animal reste attaché une demi-heure ? Dans la cabane où opéra Fischer, en 1886, nous ignorons si, pour le personnel ou les malades, il n'entraînait pas de la pulpe vaccinale ; or, à cette époque, on pratiquait encore la vaccination de bras à bras. MM. Freyer en 1895, Voigt en 1904, après des inoculations sinon négatives, du moins purement papuleuses avec de la lymphe variolique fraîche, obtiennent, l'un en dehors de l'Institut, l'autre dans l'Institut même, de remarquables résultats

avec la lymphe conservée dans la glacière qui renferme la pulpe vaccinale destinée aux besoins de l'Institut de Hambourg d'où l'on a éloigné toutes les génisses vaccinifères.

C'est dans une glacière de même destination que M. Stumpf place le virus variolique dont ainsi la conservation lui paraît plus sûre durant les mois d'été. C'est également dans les Instituts vaccinaux qu'opèrent MM. Copeman, Freyer (1908), Voigt (1908), Meder (de Cologne) (1909).

M. Copeman inocule ses singes dans des locaux spéciaux ; mais il vaccine leur gardien « par mesure de précaution », dit-il ; il recueille la semence variolique sur des cadavres ; il inocule ses génisses dans les Etablissements vaccinogènes de Londres.

Enfin, les seules expériences françaises positives : celles de MM. Pourquier et Ducamp, en 1893, à Montpellier, de MM. Layet, Le Dantec et Benech, en 1895 à Bordeaux, de M. Chaumier, à Tours, en 1903, ont été faites dans un Institut vaccinal.

Qu'on relise maintenant sans parti-pris soit les travaux originaux, soit l'analyse que nous en avons donnée, et l'on verra que, dans une controverse où rien ne devrait être abandonné au hasard, il existe peu d'expériences positives qui, racontées avec quelques détails, ne laissent prise à la critique, malgré les précautions dont se sont parfois entourés leurs auteurs !

« Nous n'insinuons pas que la variolo-vaccine soit toujours le résultat d'une infection vaccinale spontanée à l'étable ; mais troublé par le contraste existant entre les réussites étrangères et les insuccès français, averti

de la possibilité d'inoculations vaccinales fortuites, nous croyons qu'il ne faut désormais accepter qu'à bon escient les succès réalisés dans les centres vaccinogènes et que certaines réussites ainsi obtenues sont justiciables de la critique ». N'est-ce pas là précisément la conclusion de M. Mœvius, au Congrès vaccinal de Hambourg ?

Par ailleurs, on voit Haccius reprocher à M. Chauveau de croire que l'élément éruptif prend l'aspect vaccinal typique dès la première génération et insister sur ce fait que la variole ne donne sur le veau, des pustules d'apparence vaccinale qu'après plusieurs générations. M. Trolard (d'Alger), critique également les expériences de la Commission Lyonnaise et déclare qu'il est rationnel que la variole, transmise au bœuf, n'arrive au type vaccinal qu'après une adaptation progressive à travers un certain nombre de générations. On a donc le droit de s'étonner, comme eux, que les succès de certains expérimentateurs aient été à ce point rapides. C'est effectivement en première génération qu'apparaissent les pustules variolo-vaccinales de Reiter, Thiele, Ceely, Badcock. M. Voigt, en 1881, obtient en première génération une pustule de 6 mm. de diamètre, ronde, grisâtre, toutefois non ombiliquée. En 1904, il réussit sur le lapin une éruption pustuleuse de première génération. En 1908, même résultat sur le veau. C'est également en première génération qu'en 1886 comme en 1890, Fischer obtient la variolo-vaccine. Haccius et Eternod, dans huit expériences, observent d'emblée une ou plusieurs pustules dont l'analogie avec la vaccine est

frappante. Tels sont aussi les résultats de Hime, de King, de M. Chaumier ; telles sont aussi les premières pustules de MM. Layet, Pourquier et Ducamp.

« On peut enfin trouver une raison nouvelle de douter, si l'on songe que de l'aveu des partisans les plus convaincus de la variolo-vaccine, les réussites variolo-vaccinales n'obéissent à aucune loi et dépendent exclusivement du hasard, tout comme les inoculations vaccinales spontanées. »

Les faits de vaccination spontanée que nous venons d'exposer trouvent un nouvel appui dans les expériences rapportées à la séance de l'Académie de Médecine du 20 juillet 1909, à la suite de la communication que nous y avons faite, de nos premières expériences, le 6 juillet. Le docteur Gauducheau (32), médecin des troupes coloniales à Hanoï, rapporte, en effet, qu'il a réussi à inoculer la vaccine au bufflon, par simple piqûre de mouche et que, toutes les fois que es animaux sont tenus au parc pendant plusieurs jours avant de servir aux inoculations, ils prennent spontanément l'immunité. De plus, il a tenté, lui aussi sans résultat, de varioliser le bufflon en se servant d'une semence variolique dont l'inoculation à un singe avait déterminé sur cet animal de larges placards indurés et tuméfiés. L'emploi des croûtes varioliques lui donna, sur le singe, des résultats plus parfaits que les nôtres puisque, par leur inoculation, il obtint des pustules primaires semblables à celles de la vaccine. Reporté sur le bufflon, le contenu de ces pustules ne donna aucun résultat. Aussi conclut-il

à l'extrême facilité des contages vaccinaux accidentels et, sinon à la persistance des caractères différentiels de la variole et de la vaccine, du moins à la grande difficulté d'obtenir la transformation de la variole en vaccine, si l'on a soin d'éliminer toute cause d'erreur.

Toutes différentes furent, par contre, les conclusions d'un article dont la teneur est due à la collaboration de MM. Voigt (de Hambourg) et Kühn (de Strasbourg) (62) et dans lequel, sans expérience nouvelle, ces deux savants adressent quelques critiques à nos travaux. Ils ne méconnaissent pas les enseignements qui résultent des expériences d'inoculation à blanc, ne se refusent pas à admettre le transport du virus vaccinal par les mouches et pensent qu'il y a lieu de prendre toutes précautions utiles. La plupart des expériences ont été faites, il est vrai, dans les Instituts vaccinaux, pour la raison (qui ne nous paraît pas péremptoire) qu'on y trouve mieux qu'ailleurs, l'installation nécessaire à cette sorte d'expérimentation et que les Directeurs sont particulièrement tenus de chercher l'amélioration de la pulpe vaccinale. Mais l'objection de vaccine spontanée ne peut, selon eux, s'appliquer, entre autres expériences, à celles de Fischer (1886), de M. Freyer et de M. Voigt lui-même, qui furent faites en dehors de l'Etablissement vaccinogène.

Par ailleurs la variolo-vaccine présente des apparences morphologiques et des propriétés virulentes caractéristiques :

« Les pustules de première génération de la variolo-

vaccine, écrit-il, mûrissent plus lentement, ne sont bonnes à récolter qu'au 7^e ou 8^e jour, tandis qu'aux pustules de la vaccine animale ordinaire, il ne faut que 5 jours au plus pour mûrir ; à part cela, les premières atteignent un développement plus considérable, conservent plus longtemps leur apparence gris-perle et sèchent plus lentement. » De plus « la pulpe variolo-vaccinale est singulièrement active et la virulence en est extrêmement durable. »

Ce ne sont pas là des arguments nouveaux sous la plume de M. Voigt, puisque, déjà en 1892, il objectait en substance à M. Berthet que « si la variolo-vaccine avait été la simple continuation de la lymphé vaccinale employée jusque là, elle aurait conservé tous les caractères de cette souche ; or elle se comporte différemment ». Et il rappelle que la nouvelle lymphé mûrit plus tardivement, ne se coagule pas comme l'ancienne, se conserve plus longtemps et donne environ 3 % de succès en plus.

Sans nier la valeur de cette argumentation, on peut remarquer que ce sont là des objections secondaires qui perdent leur valeur en présence du fait primordial : la réalisation, dans une expérience inattaquable, d'une souche variolo-vaccinale légitime. D'ailleurs ne s'agit-il pas là de constatations dans lesquelles la question d'appréciation personnelle joue un certain rôle. Nous n'en voulons pour preuve que le rapport que fit en 1902 au Congrès vaccinal de Carlsbad, la Commission chargée de comparer les résultats des revaccinations à Hambourg et à Francfort-sur-Mein. Les membres de la Commission discutant sur l'appréciation de telle ou telle réaction vaccinale, décidèrent de faire examiner par l'un d'eux à

deux reprises et à quelques heures de distance, les enfants d'une école. La statistique varia. De plus il ne parut pas à cette Commission que la souche variolo-vaccinale de 1881 déterminât encore en 1904, une immunité plus marquée que les souches vaccinales ordinaires. Mais en eût-il été ainsi que cela n'aurait point constitué une preuve. Ne savons-nous pas par les statistiques de M. Dupont (du Sénégal) (25), que l'immunité conférée par la variole spontanée ou inoculée est beaucoup plus irrégulière vis-à-vis de la vaccine que vis-à-vis de la variole. De même le singe, d'après M. Brinckerhoff, est susceptible de prendre la vaccine après la variole, mais non la vaccine après la vaccine.

Par ailleurs, M. Dupuy, dans sa thèse, pensait que dans une inoculation simultanée de vaccine et de variole, cette dernière pouvait avoir une influence régénératrice sur la vaccine. Cette opinion reste une simple hypothèse ¹.

Nous devrions peut-être conclure sur ces faits expérimentaux ; mais nous ne pouvons nous décider à ne pas demander à la Pathologie générale une confirmation de notre manière de voir.

Nous relisons avec un intérêt toujours renouvelé la magistrale dissertation de M. Chauveau (13) sur « la Transformation des Virus ». « Un virus atténué, écrit-il, est celui dont les propriétés fondamentales s'éclipsent, mais ne sont pas détruites. Elles sont susceptibles de

¹ Des expériences en cours nous ont déjà donné quelques résultats dans ce sens. Nous comptons les publier ultérieurement.

reparaître sous l'influence de conditions de culture favorables à l'exaltation progressive du virus, même quand celui-ci est dans un état extrême d'atténuation qui équivaut presque à la destruction de toute action ». Est-ce là le cas de la vaccine ? Evidemment non ; en effet, les propriétés fondamentales de la variole ne sont pas éclipsées, mais détruites puisque, depuis plus d'un siècle, on inocule la vaccine sans que jamais, elle ait fait retour vers la variole. « Parallèlement depuis plus d'un siècle qu'en Afrique les médecins militaires assistent aux pratiques de la variolisation, toujours en honneur chez les Arabes, il est sans exemple qu'une éruption vaccinale ait répondu à l'inoculation variolique. La vaccine comme la variole s'exalte et s'atténue, parcourt tous les échelons de sa gravité et toutes les variétés de ses modalités cliniques, sans jamais passer à sa congénère : la plus faible ne saurait être considérée comme une réduction de la plus forte, ni celle-ci comme une exaltation de l'autre. La variolo-vaccine ne nous place donc point en face d'une alternative comparable à celle que réalise la prophylaxie dans la lutte contre la clavelée ou le charbon. Les expérimentateurs qui ont réussi à faire de la vaccine avec de la variole, ont réalisé ce fait unique de convertir une maladie infectieuse en une autre. A ce titre, la variolo-vaccine soulève une des plus importantes questions de la pathologie générale, celle de la transmutation des maladies microbiennes entre elles. La variolo-vaccine est à l'heure actuelle l'unique exemple de transformation de ce genre qui ait été enregistré. »

« Et si pour un instant, nous nous rangeons avec

ceux qui, invoquant la similitude des lésions anatomiques, tiennent le corps de Guarnieri comme l'unique agent des deux entités, il nous resterait à expliquer comment deux états morbides engendrés par la même cause gardent (en dehors du domaine des faits attribués à la variolo-vaccine et n'obéissant à aucune méthode expérimentale) une individualité que la nature s'est montrée impuissante à détruire. Mais sur le terrain des spéculations que peut susciter l'histoire présente de la variolo-vaccine et dont on ne saurait méconnaître le prodigieux intérêt, il convient de n'avancer qu'avec prudence ».

Le secret de la parenté qui existe entre la variole et la vaccine, la nature de cette parenté restent en réalité à découvrir. L'idée que la vaccine et la variole dérivent l'une de l'autre est logique comme semble le prouver ce phénomène unique dans la pathologie, que l'une immunise vis-à-vis de l'autre, et nous nous y rallions en principe ; mais il s'agit là d'une transformation radicale et non d'une simple atténuation.

« Est-ce à dire que l'on doit renoncer à tenter la transformation variolo-vaccinale ? Evidemment non. L'aveu de notre impuissance actuelle ne préjuge pas de l'avenir. Les faits que nous avons recueillis avec l'unique souci de la vérité comportent un enseignement qui défie toute critique. Nous nous sommes borné à les exposer, tout en montrant les raisons et l'importance du litige qui sur cette grave question continue à diviser de façon absolue l'opinion française et étrangère. Toute interprétation personnelle serait

prématurée. Il nous faut continuer à observer et à expérimenter encore jusqu'à ce que les méthodes de transformation variolo-vaccinale soient précisées et que soient découvertes les lois de cette métamorphose. »

CONCLUSIONS

1° La théorie de l'identité d'origine de la variole et de la vaccine est une hypothèse séduisante, mais la démonstration scientifique de cette identité n'est pas encore faite.

2° La réalité de la transformation variolo-vaccinale ne nous semble pas établie.

En effet :

a) Les tentatives de transformation variolo-vaccinales réalisées sur les animaux (19 veaux et 15 lapins) avec des semences varioliques récentes ou anciennes (lymphe hyaline ou purulente, pulpe, croûtes) — l'inoculation au singe a établi la virulence plus grande de la lymphe hyaline fraîche — ont échoué comme celles de la plupart des expérimentateurs français.

b) Les inoculations à blanc pratiquées à l'Académie de Médecine, ont prouvé la facilité des contaminations vaccinales accidentelles, et, par suite, diminué la portée des expériences réalisées dans les Instituts vaccinogènes.

Vu :

Le Président de la Thèse,
THOINOT.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

P^r Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE (1)

1. Baron (John). *The life of Edw. Jenner*. London, 1838, 2 vol.
— On the identity of small pox and cow-pox. *Brit. et. For. m. Rev.*
Lond., VII, 295-297, 1839.
2. Beclère, Chambon et Ménard. Le pouvoir antivirulent du sérum de
l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale
ou variolique. *Ann. I. Pasteur*, 25 fév. 1899, 81-125.
3. Berthet. *Vaccine et variole*. Thèse de Lyon, 1884.
4. Brinckerhoff et Tyzzer. Studies upon experimental variola and
vaccinia in quadrumana. *Journ. of med. research.*, XVI, 213-359,
1906; — et *The Philippine Journ. of Science*, I, 239-347, 1906.
5. Broca. A propos du « Rapport sur les vaccinations pratiquées en
1878-1879 ». *Acad. méd.*, 18 mai 1880, 503-505.
6. Buist. *Variola and Vaccinia, a study of their life history*. London,
1887.
7. Ceely. Observations on the variola-vaccinæ as the occasionally
appear in the vale of Aylesbury, with an account of some recent
expériences, in the vaccination, retrovaccination and variola-

(1) Pour plus de renseignements, consulter :

VOIGT. *Variola und Vaccine*. Weimar, 1907,

Et VOIGT. Bericht über die im Jahre (***) erschienenen Schriften über die
Schutzpockenimpfung. *Archiv. für Kinderheilkunde*.

X. 112-124 : 1890.	XXIX. 247-266 : 1900.
XIII. 132-148 : 1891.	XXXII. 116-138 : 1901.
XIV. 445-456 : 1892.	XXXIV. 372-395 : 1902.
XVII. 147-157 } 1894.	XXXVII. 123-153 : 1903.
305-318 }	XXXVIII. 417-448 : 1904.
XIX. 130-146 : 1896.	XXXIII. 386-425 : 1906.
XX. 398-405 : 1896.	XXXVI. 367-397 : 1907.
XXIII. 212-238 : 1897.	XXXVIII. 246-273 : 1908.
XXV. 245-268 : 1898.	LI. 176-203 : 1909.
XXVII. 107-134 : 1899.	LIII. 415-438 : 1910.

- tion of cows. *Transact. of Prov. med. and Surg. Assoc.*, VIII, 287-435, 1840, et *Edinburgh med. a. surg. Journal*, LIV, p. 412-443, 1840.
- Trad. allemande HEIM. *Beob. üb. de Kuhpocken, d. Vaccination, Retrovaccination und Variolation d. Kühe*. Stuttgart, 1841.
8. Chaumier (E.). Transformation de la variole en vaccine. *Acad. méd.*, 3 mars 1903, p. 298-299 ; — et *Gaz. méd. du Centre*, 1903, n° 3, p. 33.
9. — Transformation de la clavelée du mouton en vaccin jennérien. *Soc. méd. d'Indre-et-Loire*, 17 juin 1905.
10. Chaumier et J. Rhens. Notes expérimentales sur la vaccine. *Soc. Biol.*, 14 mars 1903, p. 361.
11. Chauveau, Viennois et Meynet. *Vaccine et variole* (Rapport de la Commission lyonnaise). Paris, 1865.
- Résumé du rapport précédent. *Acad. méd.*, 30 mai 1865, p. 808-816.
- Lettre accompagnant le rapport précédent. *Acad. méd.*, 20 juin 1865, p. 893-896.
- Note sur les dangers de l'inoculation vaccino-variolique. *Acad. méd.*, 5 sept. 1865, p. 1187-1191.
12. Chauveau. Autonomie de la vaccine. *Ann. de dermatol.*, II, 321-368, 1870.
13. — Communication à la Société vaudoise de médecine. *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 20 juillet 1891, p. 415-422.
- Sur la transformation des virus, à propos des relations qui existent entre la variole et la vaccine. *Acad. méd.*, 20 oct. 1891, p. 498-519 ; *Sem. méd.*, 28 oct. 1891, p. 434.
14. Congrès vaccinal de Vienne (1894). *Versamml. der Vorstände von Lymphgewinnungsanstalten in Deutschland, Osterreich-Ungarn und der Schweiz*. Wien, 22 sept. 1894. Bericht von Chalibäus. *Deutsche-medizin. Ztg.*, 7 mars 1895, 227-229.
15. Congrès vaccinal de Francfort-sur-Mein (1896). *Verhandlungen der Vorstände der staatl. Lymphgewinnungsanstalten in Deutschland in Francfurt a. M. am 20 und 21 sept. 1896*. Bericht von Chalibäus. *Allg. med. Zentral Ztg.*, 1896 : 16-19-23-30 déc. ; 1897 : 6-9-16 janv.
16. Congrès vaccinal de Dusseldorf (1898). *Versam. d. Vors. der staatl. Impfstoffgewinnungsanstalten in Dusseldorf*, 1898. Bericht von Chalibäus. *Allg. med. Zentral Ztg.*, 1899 : 15-19 avr., 10 mai.

17. Congrès vaccinal d'Aix-la-Chapelle (1900). Versam. d. v. d. Staat. Impf. in Aachen, den 16 sept. 1900. *Allg. med. Zentral Ztg.* 1901 : 23-27 fév., 2-6-9-13 mars.
18. Congrès vaccinal de Carlsbad (1902). Versam. d. v. d. Staat. Impf. in Karlsbad, den 21 sept. 1902. Bericht von Chalibäus. *Hygien. Rundschau.* 1903 : 15 nov., 1153-1168 ; 1^{er} déc., 1203-1216.
19. Congrès vaccinal de Weimar (1904). Versam. d. v. d. Staat. Lymphgew. in Weimar den 9 und 10 sept. 1904. Bericht von Chalibäus ; *Hygien. Rundschau* 1905 : 15 janv., 91-112 ; 1^{er} fév., 151-168 ; 15 fév. 198-224.
20. Congrès vaccinal de Munich (1906). Versam. d. v. d. Staat. Lymphgew. in Munchen, den 6 und 7 sept. 1906. Bericht von Chalibäus. *Hygien. Rundschau.* 1906 : 1^{er} déc., 1345-1368 ; 15 déc., 1398-1432.
— Traduct. française de KELSCH in Rapp. gén. sur les vaccinations et les revaccinations en 1905. Paris, 1908.
21. Congrès vaccinal de Hambourg (1908). Versam. d. v. d. Staat. Impfanstalten in Hamburg, am 17 und 18 sept. 1908. Bericht von Mœvius. *Hygien. Rundschau.* 1909 : 1^{er} mars, 292-312 ; 15 mars, 364-376 ; 1^{er} avril, 418-432.
— Traduct. française de KELSCH in Rapport gén. sur le service vaccinal en 1906. Paris, 1909.
22. Copeman (Monckton). Variola and Vaccinia, their manifestations and interrelations in the lower animals. *Journ. of Pathol. and Bact.*, II, p. 407-427, 1894.
23. — The interrelationship of Variola and Vaccinia. *Centralbl. f. Bact. und P.*, XXIII, 715-716, 1903.
24. Depaul. Sur l'origine de la vaccine. *Acad. méd.*, 1862-1864.
25. Dupont. Quelques observations sur l'immunité conférée par la variole vis-à-vis de la vaccine. *Soc. de méd. et d'hyg. trop.*, 28 oct. 1909.
26. Dupuy. *Traité des maladies épizootiques.* Paris, 1836.
27. Dupuy (Ed.). *Etude histor., expér. et crit. sur l'identité de la variole et de la vaccine.* Th. de Paris, 1894.
28. Fischer. Ueber variola und Vaccine, und Zuchtung der Variola-Vaccine. *Münch. med. Wochenschrift*, 28 oct. 1890, 735.
— De la transformation de la variole en vaccine. *Sem. méd.*, 28 sept. 1892, 389.
29. Freyer. Die Uebertragung von Variola auf Kälber behufs Erzeu-

- gung von Vaccine. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankh.*, XXI, 277-281, 1896.
30. — Die Thätigkeit die in deutsche Reiche errichteten staatlichen Anstalten zur Gewinnung von Thier lymphé während des Jahres. 1902. *Medizinal staatis Meteil. aus dem. Kais. Gosundh*, VIII, 79-80, 1904.
31. — Ein erprobtes Verfahren zur auzüchtung neuer Variola-Vaccinestämme. Vermittels des Kaninchens. *Klin. Jahrbuch*, XXII, 537-546, 1910.
32. Gauducheau. Sur la question de l'unité vaccino-varioliq. *Acad. méd.*, 20 juillet 1909.
33. Groth. Ueber Züchtung und Verwertung von Variolavaccine. *Klin. Jahrbuch*, XIX, 91-100, 1908.
34. Haccius et Eternod. Recherches concernant la variole-vaccine. *Semaine médic.*, 31 déc. 1890, 478.
35. Haccius. Contribution à l'étude de la variolo-vaccine. *Revue médic. de la Suisse Romande*, 1892, 20 juill., 457-474, et 20 août, 501-523.
— Variole-vaccine. Réponse de M. CHAUVÉAU. Genève, 1892.
36. Haan (Eilerts de). Tweede a dredé Jaarsverslag von het pare vaccinogene te Weltevreden. Batavia, 1893-1894.
— Vaccine et rétro-vaccine à Batavia. *Ann. I. Pasteur*, X, 169-175, 1896.
37. Hervieux. Variolisation ancienne et moderne. *Acad. méd.*, 1895, 21 mai, 515-524; 28 mai, 554-563.
— Variole-vaccine, *Acad. méd.* 24 déc. 1895, 728-732.
38. Hime (T.-W.). Successful transplantation of smallpox into-cow pox *Brit. med. Journ.*, 16 juill. 1892, 116-120.
— Traduction française de AMANS. Question de l'identité de la variole et de la vaccine. Thèse de Montpellier, 1893.
— Animal vaccination. *Brit. med. Journ.*, 23 mai 1896, 1279-1291.
39. Hlava (J.). Pokusy se serum svirat vaccinovanych, variolovanych a vaccinovariolovanych. *Rozpravy české Akademie II trida*.
— Analyse en allemand : Versuche mit d. Serum von Vaccinirten. Variolesarten und Vaccinovarioliserten Thieren. *Centralblatt f. Bacter. und P.*, XIX, 959-964, 1896.
40. King (W.-G.). Variolo-Vaccine in India. *Brit. med. Journ.*, 26 nov 1892, 1191; et *Proceedings of the South Indian Branch of the British medical association for 1891*.

- King (W.-G.). Vaccine-lymphe-its origin. and cultivation. *India med. Gaz.*, 1893, 3-7.
41. Klein. The Etiology of Vaccine. *Report on the medical officer to the local government board*, 1892-1893.
— *Ref. Brit. med. Journ.*, 23 mars 1896 1305.
42. Kulz. Pockenbekämpfung in Togo. *Archiv. für Schiffs und Tropen-Hygien.*, IX, 241-253, 1905.
43. Layet, Le Dautec et Benech. Expériences sur l'unicité de la variole et de la vaccine *Acad. med.*, 3 déc. 1895, 616-632.
44. Lecercle. Variole et vaccine. *Rennes médical*, nov. 1907.
45. Meder (Ed.). Ueber ein erfolgreiche Variolaübertragung auf das Kalb. *Münch. med. Wochensch.*, 20 april 1909, 810.
46. Nakanishi. Bacillus variabilis lymphæ vaccinalis. *Centralblatt für Bact. und. P.*, I, 641; II, 304, 1900.
47. Parola. Della vaccinazione. Turin, 1897.
48. Pasteur. Relations de la vaccine et de la variole. *Acad. med*, 25 mai 1880, 513-514.
49. Pourquier et Ducamp. Sur la question de l'identité de la variole et de la vaccine. *Sem. méd.*, 21 oct. 1893, p. 476.
50. Reiter. Ueber Impfung der Kühe mit Menschenblatternstoff. *Jahrbuch des ärztl. Vereins zu München*, III, 1-16, 1841.
51. Riesel. Die Thätigkeit die in Deutsche Reiche errichteten staatlichen Anstalten zur Gewinn. von Thierlymphe während des Jahres, 1897. *Mediz. staatis. Mitteil aus dem Kaiserl. gesund*, V, 136-137, 1899. *Id.*, VI, 43, 1901.
52. Roger et Weil. Inoculabilité de la variole humaine au lapin. *Soc. Biol.*, 10 nov. 1900, 942.
— Deuxième note sur la variole expérimentale du lapin. *Soc. Biol.*, 6 juill. 1901, 736.
— Nouvelles recherches expérimentales sur la variole. *Presse méd.*, 10 juill. 1901, 13.
— Inoculation de la variole et de la vaccine au singe. *Soc. Biol.*, 15 nov. 1902, 1271.
53. Rumpel. Ueber variola und Streptococceninfection. *Munchn. med. Wochensch.*, 1900, 20 feb. 270; 6 marz, 339.
54. Senfft. Mittheilung von Versuchen über gegenseitigen Ausschluss von Kuh-und Menschenpocken. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 22 april 1872, p. 199.
55. Simpson (W.-J.). Vaccine produced by passing the virus of

- smallpox trough the cow and the calf. *Indian med. Gaz.*, juin 1896, 205-210.
- 56 Thiele. Die Menschen und Kuhpocken in ihrer Identität mit Rückbildung ersterer zur Vaccine, *Zeitschrift für Staatsarzneikunde*. XXXVII, 1, 1839.
57. Voigt. Vaccine und Variola. *Deutsche Vierteljahrschrift für öffentliche Gesundheitspflege*, XIV, 385-408, 1882.
58. — Der Impfschutz der Hamburger Variola-Vaccine des Jahres 1881. *Deuts. Viertelj. f. Offent. Gesundh.*, XXVIII, 356-360, 1896.
59. — Die Thätigkeit der im Deutschen Reiche errichteten staatlichen Anstalten zur Gewinnung von Thierlymphe während des Jahres 1895. *Mediz. statist. Mitth. a. d. Kaiserl. Gesundh.*, III, 320-322, 1896.
- 60 — Beitrag zur Gewinnung der Variola-Vaccine. *Monats. für prakt. Dermat.*, Hamburg, XL, 485-491, 1905.
61. — Die Thätigkeit der in Deutschen Reiche errichteten staatlichen Anstalten zur Gewinnung von Thierlymphe während des Jahres 1904. *Mediz. statist. Mitth. a. d. Kaiserl. Gesundh.*, IX, 123-124, 1903.
62. Voigt et Kühn. Variola-Vaccine. *Deutsche med. Wochens.*, 16 sept. 1909, 1617; — *Gaz. des Hôp.*, 28 oct. 1909, 1531.
63. Vy. Inoculation de la variole à des animaux. *Acad. med.*, 27 fév. 1866, p. 430-431.
64. Warlomont. *Traité de la vaccine et de la vaccination humaine et animale*, Paris, 1883.
- Nouvelles recherches sur les origines de la vaccine. *Gaz. hebdomad.*, 1883, n^{os} 42 et 43.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
ETUDE HISTORIQUE.....	11
ETUDE EXPÉRIMENTALE.....	92
ETUDE CRITIQUE.....	121
CONCLUSIONS.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	143
